

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE CUSHING

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juillet 1938 à 17 h.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André CASTEL

né à Roubaix (Nord), le 18 Janvier 1914

Examineurs de la thèse : MM. PERRIN, professeur *Président*

R. COLLIN, I.  professeur. }
DROUET, I.  agrégé } *Juges*
KISSEL, agrégé }

*Le candidat répondra en outre, aux questions qui lui seront adressées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

1938

IMPRIMERIE GEORGES FRÈRE
TOURCOING



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE CUSHING

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juillet 1938 à 17 h.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André CASTEL

né à Roubaix (Nord), le 18 Janvier 1914

Examineurs de la thèse : MM. PERRIN, professeur *Président*

R. COLLIN, I. O. professeur.

DROUET, I. O. agrégé.

KISSEL, agrégé

} *Juges*

*Le candidat répondra en outre, aux questions qui lui seront adressées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

1938

IMPRIMERIE GEORGES FRÈRE
TOURCOING

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

DOYEN : M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\odot$.

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$; WEISS, O $\star$, I $\odot$;
BOUIN, O $\star$, I $\odot$; ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$;
MACÉ, $\star$, I $\odot$; P. PARISOT, O $\star$, I $\odot$; DUFOUR, $\star$, I $\odot$;
HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$; FRÉLICH, $\star$, I $\odot$; LAMBERT, $\star$, I $\odot$.

PROFESSEURS :

Clinique des malad. syphilit. et cutanées ..	M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouchements ...	M. A. FRUHNHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, O $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale.....	M. H. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M.M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. SANTENOISE, $\star$, $\star$, $\star$, A $\odot$.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie et parasitologie médicale ...	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. SIMONIN, I $\odot$.
Clinique gynécologique	M. BINET, $\star$, I $\odot$.
Pathologie chirurgicale	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, I $\odot$.
Professeur sans chaire	M. L. JOB, $\star$, I $\odot$.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I $\odot$, professeur.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I $\odot$, agrégé.
Thérapeutique chir. et technique opérat. ..	M. A. BINET, $\star$, I $\odot$, professeur.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A $\odot$, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I $\odot$, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$, professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLÉMY, $\star$, I $\odot$, professeur.
Accouchements (cours théorique).....	M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$, ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\odot$, prof. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurgicale	M. VERMELIN, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. CHALNOT, agrégé.
Anatomie et Médecine légale.....	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Education physique (I)	M. HAMEL, docteur.
Clinique neurologique (I).....	M. L. MERKLEN, I $\odot$, professeur.
Propédeutique O.-R.-L. (I)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, $\odot$, docteur.
	M. DOMBRAY, $\odot$, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM FLORENTIN, A $\odot$.
BODART,
CHALNOT,
WOLF, A $\odot$.

MM. MELNOTTE, O $\star$.
MUTEL, $\star$, I $\odot$.
VERMELIN, $\star$, A $\odot$.

MM. GUILLEMIN, A $\odot$.
ABEL, $\star$, A $\odot$.
DROUET, A $\odot$.
KISSEL,

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. RÉMY, I $\odot$; BUSQUET, I $\odot$.
LAMY, $\star$, I $\odot$;
M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible gage de mon affection filiale.

A MA SŒUR

En témoignage de ma vive amitié.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PERRIN, ✱, I. 🌿

Professeur de Clinique Médicale

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions d'agréer l'hommage respectueux de notre reconnaissance.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur R. COLLIN, ✱, I. 🌿

Monsieur le Professeur agrégé DROUET, I. 🌿,

Monsieur le Professeur agrégé KISSEL.

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR Léon LANGERON

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin des Hôpitaux de Lyon

Professeur de Clinique Médicale

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

En témoignage de notre grande admiration et de notre très vive reconnaissance.



A MES MAITRES DE L'INTERNAT DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur CAMELOT (Chirurgie 1936).

Monsieur le Professeur COURTY (Chirurgie 1935).

Monsieur le Professeur DEHERRIPON (Méd. Infant. 1938)

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ LIBRE
et en particulier

Monsieur le Professeur LEPOUTRE,

Doyen de la Faculté de Médecine

Monsieur le Professeur DAVID

Monsieur le Professeur LEGRAND

Monsieur le Professeur DELATTRE

Monsieur le Professeur Agrégé D'HOUR

Monsieur le Professeur PAGET

A MES CAMARADES D'INTERNAT ET D'ÉTUDES

*Messieurs les Docteurs Albert FOURNIER, Henri CAMUS,
André LUGEZ, René DEHOUCK, Jean-Louis LAGARDE,
Valentin TELLE, Adrien BAUDE, Stéphane DESREU-
MAUX, Pierre COUSTENOBLE.*

Meis et amicis.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du Professeur Langeron trois cas de maladie de Cushing : deux inédits sont purement cliniques ; l'autre a été opéré par le Professeur Clovis Vincent et a fait l'objet d'une étude post-opératoire approfondie qui n'a pas encore été publiée. Ces trois observations rapprochées d'une quatrième publiée par le Professeur Langeron en 1935 nous ont paru suffisamment instructives pour servir de prétexte à la rédaction d'un travail sur la « maladie de Cushing ».

Il s'agit, en effet d'une question à l'ordre du jour dont les limites commencent à peine à se préciser. Comment s'en étonner d'ailleurs puisque Cushing n'a individualisé son syndrome qu'en 1932 ?

Que d'autres auteurs aient observé et décrit avec beaucoup de précisions des cas rentrant dans le cadre de l'affection qui nous occupe, cela paraît indiscutable. Sans parler des travaux d'Apert (1910) sur l'hirsutisme, citons simplement trois observations importantes : celle d'Askanazy d'abord qui, avant 1900, décrit sous le nom d' « adipositas endocrinica osteoporotica » une obésité d'un type spécial associée à une ostéoporose accentuée avec fractures spontanées ; celle d'Achard et Thiers qui décrivent sous le nom de « diabète des femmes à barbe » un syndrome contenant les principaux éléments de la maladie de Cushing, enfin celle de Parkes-Weber communiquée en

Angleterre en 1926 avec le titre suivant qui est assez suggestif : « Vergetures, purpura, hypertension, aménorrhée et obésité du type que l'on trouve parfois associé à des tumeurs cortico-surrénales et survenant en l'absence de telles tumeurs ».

En dehors de ces trois observations que l'on considère comme fondamentales, citons sans nous y arrêter des publications diverses de Rutishauer, de Mooser, d'Aschner, etc... sur le virilisme pileaire, sur les syndromes génito-surrénaux, sur le diabète chez les femmes à barbe, où, sans retrouver une symptomatologie complète, on note cependant des éléments de la maladie de Cushing. Mais en somme, il s'agit jusque là de faits isolés que les auteurs rapportent sans leur donner d'étiologie et de pathogénie précise, sans penser à les relier entre eux.

C'est le grand mérite de Cushing d'avoir, en 1932, individualisé le syndrome clinique constitué essentiellement pour lui par une obésité spéciale avec hypertrichose, aménorrhée, hypertension, vergetures et troubles métaboliques divers. Mais l'auteur américain est allé plus loin et se basant sur 16 cas illustrés par dix autopsies avec étude histologique des glandes andocrines, il a été amené à considérer l'adénome basophile de l'hypophyse comme la base anatomique des symptômes observés. Dès lors il fut autorisé à parler de maladie autonome et c'est en toute justice que les auteurs qui ont suivi ne l'ont plus nommé que « Maladie de Cushing », affection dont tout semblait précisé, symptômes minutieusement décrits, anatomie pathologique et pathogénie éclairée.

Cependant, les publications se multipliaient dans toutes les langues : Hildebrand, Rutishauer, Kraus, Janin, Raab dans les pays de langue allemande ; Irving, H. Pardee, Close,

Kennedy, dans la littérature anglaise, De Candia et Gamma en Italie, rapportaient des observations cliniques analogues à celles de Cushing mais la recherche de l'adénome hypophysaire était parfois négative et la pathogénie du syndrome n'apparaissait plus univoque. On a l'impression que tous les faits rapportés n'ont pas une origine identique et qu'il reste quelque obscurité au point de vue pathogénique. Les travaux français moins nombreux confirment cette impression : observations d'Andersen, de Giraud, Margarot et Rimbaud, de Garnier, Chabrun et Fasquelle, de Roch, de Bastenié, de Langeron, de Weissmann-Netter et Charousset, d'Huber et Lièvre, de Drouet (rapportée dans la thèse de Grancolas). Dans des études critiques Lichtwitz, Auzepy, Jaeger notent d'ailleurs que des hypophyses ont été trouvées normales dans des cas de « maladie de Cushing » cliniquement manifestes alors que des adénomes basophiles n'ont aucune traduction clinique. La thèse récente de Bellotte rapporte d'autre part une série de constatations opératoires extrêmement troublantes. En somme, il semble y avoir aujourd'hui une évolution nette dans la conception pathogénique de la maladie de Cushing et c'est un des points qui, à notre sens, fait l'intérêt de ce travail. Nous tâcherons d'y être aussi objectifs que possible, sans prétendre aboutir à des conclusions définitives.

Cette étude rapide de l'histoire de la « maladie de Cushing » nous pourrions la diviser en trois phases : phase purement d'observation clinique, phase anatomique où Cushing décrit l'adénome basophile et lui attribue d'emblée la responsabilité des symptômes, phase d'interprétation pathogénique enfin, où les auteurs s'efforcent de relier les faits entre eux et d'établir la part exacte de l'adénome dans la pathogénie. Elle nous trace le plan général de notre travail : dans une première

partie, partant de la description clinique de Cushing, nous ferons une revue analytique des symptômes observés par les auteurs : signes cliniques complétés à l'heure actuelle par la recherche de tests biologiques et la constatation de certaines images radiographiques particulières. Nous verrons que les éléments du syndrome peuvent se grouper différemment pour donner lieu à divers aspects cliniques que nous décrirons en les illustrant par nos observations.

La seconde partie de notre travail traitera des lésions anatomiques rencontrées à l'autopsie des maladies ayant présenté un tel tableau clinique. Nous serons amené à étudier à côté de l'adénome basophile, toute une série de lésions anatomiques dont la diversité nous fera refuser toute unité anatomique à la « maladie de Cushing ».

Tout ramener à l'adénome basophile nous apparaissant impossible, nous essayerons dans une troisième partie de montrer que l'on peut maintenir quand même l'unité de la « Maladie de Cushing » en la considérant au point de vue fonctionnel. Cet essai d'interprétation physiopathologique, nous montrera qu'il n'a pas le mérite d'être original mais que considérer la « Maladie de Cushing » comme une « maladie de fonctions », ce n'est en somme que suivre la tendance actuelle des auteurs.

Enfin, nous terminerons cette étude par deux courts chapitres consacrés au diagnostic et au traitement de l'affection.

Avant d'entrer dans le vif du sujet nous tenons à exprimer notre très vive reconnaissance au Professeur Langeron qui, après s'être attaché avec cœur à notre formation médicale pendant l'année d'internat passée dans son service, a bien voulu nous indiquer ce sujet de thèse et nous guider dans sa réali-

sation. Nous remercions également le Professeur Page qui a bien voulu se charger des nombreuses recherches chimiques qu'a nécessité l'étude de nos malades.

Enfin, nous voulons remercier très vivement le Professeur Clovis Vincent pour nous avoir aimablement transmis les constatations cliniques et opératoires qu'il a pu faire chez une de nos malades pendant son séjour à l'Hôpital de la Pitié.

PREMIERE PARTIE

Séméiologie clinique de la “Maladie de Cushing”

CHAPITRE I.

ÉTUDE ANALYTIQUE DES SYMPTOMES

Comment se manifeste cliniquement la « maladie de Cushing » ?

« Sous le nom de « Maladie de Cushing, on décrit actuellement un syndrome polyglandulaire dont les éléments essentiels sont l'obésité, l'ostéoporose, l'hypertrichose et l'aménorrhée » écrit Lichtwitz, et Cushing en 1932 donne de son syndrome la description suivante qui contient à peu près tous les signes actuellement cités : « L'affection est caractérisée par une adiposité pléthorique qui se développe rapidement, affectant la face, la nuque et le tronc, les extrémités étant épargnées ; cette adiposité est associée chez les femmes à l'hypertrichose et à l'aménorrhée. D'autres phénomènes caractéristiques sont l'hypertension vasculaire, des vergetures rougeâtres dues à la distension abdominale, de

l'acrocyanose avec peau marbrée aux extrémités. Cet état est souvent accompagné d'hyperglycémie, occasionnellement de polycythémie et une raréfaction particulière des os du squelette a souvent été constatée à l'autopsie. Dans ses formes accusées, la maladie a été rencontrée surtout chez des femmes adultes et la durée moyenne de la vie dans les cas graves a été d'un peu plus de cinq ans ».

Avant d'examiner chacun de ces symptômes dans les détails, il nous paraît utile de fixer les quelques points acquis sur l'*étiologie* de l'affection. La maladie de Cushing n'est plus considérée aujourd'hui comme de constatation exceptionnelle. En effet, en 1934, Raab réunissait 33 cas publiés dont 23 avec vérification anatomique et en 1936, Lichtwitz en comptait quarante. Il s'agit d'une maladie du sexe féminin ; ce dernier est atteint dans les trois quarts des cas. (Raab : 25 femmes sur 33 cas). Elle se manifeste à l'adolescence mais a pu être rencontrée chez l'enfant comme chez le vieillard. Oppenheim et Fischberg l'ont observée chez un enfant de 6 ans. Clifford Wright chez un autre de 11 ans, tandis que Reichmann observait le syndrome à 49 ans, Hildebrand à 53 ans et Greppi à 56 ans.

Nous aurons tout dit de l'étiologie de la « maladie de Cushing » en signalant que Huber et Lièvre ont observé le développement de l'obésité à la suite d'une atteinte d'oreillons avec orchite. Les autres auteurs n'ont pu retrouver aucun facteur étiologique net.

Il n'est pas plus facile de préciser les modes de début de l'affection :

En effet, si le premier symptôme en date est souvent une obésité à marche rapide, l'attention peut être attirée

par des troubles des règles (ménorragies ou aménorrhée) ou encore par des douleurs lombaires, abdominales, quand le médecin n'est pas d'emblée mis en présence d'un syndrome de Cushing typique à sa période d'état et dont nous allons maintenant envisager les signes.

Pour clarifier un peu la question, nous classons ainsi les éléments du diagnostic que le praticien pourra alors rechercher.

I. — Symptômes cardinaux de la maladie de Cushing.

II. — Signes cliniques accessoires.

III. — Renseignements complémentaires fournis par la radiographie et le laboratoire.

I. SYMPTOMES CARDINAUX DE LA « MALADIE DE CUSHING »

Malgré la divergence des vues de quelques auteurs, il semble qu'on puisse les ramener à cinq :

l'obésité avec vergetures,
les troubles génitaux,
les troubles du système pileux
les douleurs et l'ostéoporose,
l'hypertension artérielle.

A. L'obésité et les vergetures :

L'obésité est évidemment le symptôme qui attire le premier le regard du clinicien. Dans la « Maladie de Cushing » elle est remarquable par sa progressivité, sa disposition facio-

tronculaire, sa consistance, son association à des vergetures. Cushing ajoutait qu'elle était douloureuse.

— *Sa progressivité* : Il semble que plus ou moins rapidement l'adiposité atteigne un maximum où elle se fixe. Pardee rapporte pour ce maximum des chiffres stupéfiants. N'a-t-il pas observé une jeune fille de 18 ans pesant 149 kilos et un autre sujet de 16 ans qui en pesait 129. Souvent c'est au bout de plusieurs mois que les malades atteignent ces chiffres. cependant des obésités à marche rapide ont été signalées et il faut citer ici le cas classique de Raab dont le malade a grossi de dix kilos en deux semaines. Ces adiposités considérables et à marche rapide sont exclusivement l'apanage des sujets jeunes.

— *Sa disposition facio-tronculaire* : L'obésité de la maladie de Cushing frappe le visage, le cou, le tronc, mais les extrémités sont indemnes. Le visage est élargi en « pleine lune » avec de véritables bajoues. Quelquefois il est rouge violacé « comme celui des bouchers gros mangeurs de viande » (Lichtwitz). Le cou est augmenté de volume, sa circonférence augmentant en quelques mois de 7 à 10 centimètres. La nuque est infiltrée dans certains cas de véritables amas lipomateux (Garnier, Chabrun et Fasquelle, Weissmann-Netter). Les seins sont volumineux, pendant sur l'abdomen. Celui-ci peut être énorme. L'adiposité porterait surtout sur la partie médiane qui pointe en avant tandis que les flancs seraient relativement plats. Dans les cas que nous avons observé, l'abdomen tombait en tablier sur les cuisses et nous n'avons pas observé cet aplatissement relatif des flancs. Quelquefois la racine des membres est également envahie par l'adiposité mais le plus souvent, ceux-ci ne sont pas touchés

et dans tous les cas les extrémités restent indemnes. Une atrophie musculaire a même été signalée par quelques auteurs. — *Sa consistance* : Extrêmement ferme, l'obésité ne paraît pas constituée uniquement par de la graisse. Cushing déjà parlait d'une sorte d'infiltration œdémateuse et Philibert a noté dans un cas, en dehors de la bouffissure des paupières de constatation fréquente, que les conjonctives étaient frappées de chémosis « témoin du gonflement œdémateux de la région ».

« *Les Vergetures* : Signe presque constant, les vergetures sont remarquables par leur taille quelquefois impressionnante (20 centimètres sur deux travers de doigt dans une observation de Garnier et Chabrun), leur coloration rouge violacée, purpurine. On les trouve sur tout le corps, sur les épaules, les seins, mais spécialement sur les flancs, la partie inférieure de l'abdomen, les hanches et les cuisses. Au niveau de ces stries cutanées les anses vasculaires sont dilatées et ectasiées. On admet qu'il ne s'agit pas d'une simple distension de la peau mais d'une altération des fibres élastiques du derme dûe à une déficience hormonale d'origine hypophysaire (Lichtwitz). Disons d'ailleurs que la même origine est attribuée aux vergetures de la grossesse.

Bien que Cushing ait insisté sur le caractère douloureux de l'adiposité, on ne trouve pas signalées dans les observations postérieures de douleurs spontanées et il ne semble pas que la palpation des paquets graisseux soit pénible.

B. Les troubles génitaux.

Dans les deux sexes on observe une diminution de l'activité génitale : Chez la femme : aménorrhée et frigidité,

chez l'homme impuissance sexuelle : tel est le schéma rapporté par les auteurs. Cependant, voyons les choses de plus près.

L'aménorrhée qui s'installe d'une manière précoce est quelquefois précédée d'une période d'oligoménorrhée pendant laquelle les règles sont irrégulières et peu abondantes. Mais de nombreux auteurs ont signalé que cet hypofonctionnement ovarien succédait souvent à une phase d'hyperfonctionnement de l'ovaire, phase qui se traduit cliniquement par des règles plus abondantes, plus rapprochées et quelquefois par de véritables ménorragies (Roch). Dans d'autres cas, l'arrêt des règles est brutal et sa coïncidence avec une obésité à marche rapide a pu faire croire à une grossesse. (Garnier).

D'ailleurs l'examen utérin n'est pas toujours négatif. Rutishauer a signalé dans deux cas une augmentation légère du volume de l'utérus avec ramollissement comme dans la gravidité. Pardee, de son côté, a observé dans un cas un petit utérus infantile.

Les organes génitaux externes sont indemnes, l'hypertrophie clitoridienne est exceptionnelle (2 cas rapportés).

Chez l'homme, les manifestations génitales sont inconstantes et moins nettes. Cependant, fréquemment, la frigidité et l'impuissance s'installent. L'inversion sexuelle, au point de vue psychique, n'a été signalée qu'une ou deux fois.

C. Les troubles du système pileux

Ils diffèrent chez la femme, le jeune garçon et chez l'homme.

Il ne s'agit pas ici d'un symptôme d'une constance absolue. Cependant, *chez la femme*, l'absence de l'hirsutisme

est exceptionnelle et il semble même que, dans les cas rares où il manque au tableau clinique, on observe une masculinisation des traits du visage que l'on peut interpréter comme un phénomène du même ordre. En général donc, chez la jeune femme apparaissent des poils sur le menton et les joues. La pilosité du pubis et des aisselles se développe précocement et prend une disposition analogue à celle qui est observée chez l'homme. Dans des cas plus rares, les poils peuvent apparaître sur le reste du corps. Exceptionnellement on a noté une chute des cheveux.

Le jeune garçon réagit de la même manière que la femme et chez lui, quoique plus discret, l'hirsutisme existe : Rutishauer a signalé que le développement des poils auxiliaires et pubiens était précoce ainsi que la pousse de la moustache et de la barbe.

Chez *l'homme adulte* enfin, les cas observés sont rares, mais il semble bien que, dans certains cas l'homme se « féminise ». Les poils du pubis et des aisselles demeurent mais la barbe cesse de pousser, le rasoir n'est plus employé qu'une fois par semaine ; cheveux, sourcils et cils peuvent tomber (Cushing). (On peut rapprocher cette féminisation morphologique de l'inversion sexuelle observée parfois sur le terrain psychique).

D. Les douleurs et l'ostéoporose :

On observe parfois dans la « Maladie de Cushing » des douleurs abdominales. (La malade d'Huber et Lièvre avait été appendicectomisée et dans un des cas que nous rapportons, la malade attirait fréquemment notre attention sur des sensations pénibles, vagues, irradiées dans tout l'abdomen)

cependant, lorsqu'on parle des douleurs, c'est aux algies vertébrales qu'on fait allusion et celles-ci sont liées directement à l'ostéoporose. Ceci nous a incité à rapprocher ces deux symptômes.

Ces douleurs sont quelquefois intenses empêchant la marche et les mouvements et confinant le malade au lit (cas d'Abrami, Lichtwitz et Sterianos). Dans d'autres cas elles n'apparaissent qu'à la fatigue et l'examen de la malade ne révèle qu'une limitation plus ou moins nette des mouvements de flexion, d'extension ou de latéralité du tronc. Dans d'autres cas enfin, elle n'existe qu'à la pression ou à la percussion des vertèbres.

Fréquemment à la douleur s'associe une *cyphose cervico-dorsale* qui diminue la taille de la malade. Le dos se voûte, la tête rentre dans les épaules.

La logique nous oblige à parler de la radiographie qui donne la clé de tous ces symptômes en montrant une décalcification de tout le squelette et en révélant parfois de graves lésions que la clinique n'aurait même pas permis de supposer. Les vertèbres sont pâles, tassées, déformées en coin, quelquefois cependant, elles sont entourées d'un cadre éburné (Jaeger). Le crâne peut être également intéressé au niveau de sa table interne, les côtes le sont constamment et à leur niveau on observe parfois des cals multiples, traces de fractures spontanées passées inaperçues. Les os longs présentent rarement des lésions nettes cependant Cushing et Rutishauer ont noté au niveau de l'humérus et du fémur une densification des épiphyses associés à un amincissement de la couche corticale de la diaphyse avec ostéoporose nette.

Disons de suite que si nous avons classé l'ostéoporose parmi les signes cardinaux du syndrome de Cushing, c'est à la suite de nombreux auteurs et en particulier de Cushing et de Rutishauer. Personnellement, nous avons l'impression qu'il s'agit d'un signe très important lorsqu'il existe, mais dont la rencontre est relativement peu fréquente. Si aux huit observations françaises rapportées dans la thèse de Grandcolas, nous ajoutons les nôtres et une observation récente de Rivoire et Mazet, nous constatons que l'ostéoporose a été rencontrée seulement 3 fois.

E. L'hypertension artérielle

Il ne s'agit pas d'un symptôme tout à fait constant. Il manque notamment dans les observations de Pardee, de Greppi, de Pende; Raab en 1934 l'avait noté 24 fois sur 26 cas.

L'augmentation de tension porte sur la maxima et sur la minima, les chiffres moyens sont 18-20 pour la première tandis que la seconde s'élève à 10 ou 12. Quoique la plupart des auteurs la considèrent comme stable, Rutishauer et Philibert la croient sujette à de brusques variations. Nous avons retrouvé ces variations chez une de nos malades.

En général l'hypertension est bien tolérée, mais il n'est pas exceptionnel, qu'elle s'associe à une céphalée tenace, à quelques signes d'insuffisance cardiaque ou d'atteinte rénale. Signalons que Cushing a retrouvé 5 fois sur 12 cas de petites hémorragies rétinienes, fréquence qui n'est pas retrouvée dans la suite de la littérature.

L'association de ces grands symptômes donne au syndrome clinique de Cushing une individualité certaine.

Déjà il apparaît qu'il ne s'agit pas d'une obésité banale, ni même d'un syndrome d'insuffisance génitale. Par l'étude des symptômes accessoires que nous glanerons çà et là dans les observations actuellement publiées, nous pourrons nous rendre compte qu'il s'agit d'un dérèglement endocrinien généralisé avec perturbation de nombreux métabolismes.

II. SIGNES CLINIQUES ACCESSOIRES

Il est difficile de classer ces signes d'ordres différents. Il en est cependant qui ont trait au comportement physique et psychique du malade. Un autre groupe se rapporte au système cardio-vasculaire. Nous avons dû renoncer à classer les autres signes que nous énuméreront rapidement.

A. — **Troubles de comportement physique et psychique du sujet.** — On observe fréquemment dans le syndrome de Cushing un état spécial fait d'apathie, de paresse physique et intellectuelle prononcée. La malade passe des journées entières sur son fauteuil, étrangère, semble-t-il, au monde extérieur. Dans d'autres cas, au contraire, la malade est d'une irritabilité extrême avec hallucinations visuelles et quelquefois refus de l'alimentation. Toujours le psychisme est très atteint et lorsqu'on a l'occasion de déterminer par la méthode des tests l'âge intellectuel de ces jeunes femmes on peut le fixer aux environs de sept à dix ans. Dans quelques cas on observe une exophtalmie modérée et du tremblement à type basedowien.

B. — **Manifestations cardio-vasculaires :** A côté de l'hypertension artérielle sur laquelle nous nous sommes expliqués déjà, on rencontre souvent une tachycardie modérée entre 80 et 100-minute. Il arrive que la malade se plaigne de douleurs précordiales vagues et de palpitations. A une

période avancée de la maladie on peut observer enfin une atteinte cardiaque grave à type d'insuffisance ventriculaire gauche.

Mais à côté de ces signes cardiaques vrais, il existe un syndrome proprement vasculaire très complexe. On a décrit à maintes reprises un aspect rubicond du visage analogue à celui de la maladie de Vaquez, plus rarement de l'acrocyanose, mais les auteurs ont surtout insisté sur le syndrome hémorragique. Les épistaxis sont fréquents. Bauer a observé des hématuries et Reichmann des hémoptysies. Presque constantes sont les hémorragies cutanées : ecchymoses et surtout taches purpuriques survenant par poussées au niveau des vergetures. Le signe du lacet serait souvent positif.

C. — **Diabète insipide.** — Il est rare qu'il s'agisse d'un diabète insipide vrai avec polyurie intense, mais on rencontre fréquemment des accès de polyurie avec polyphagie et polydypsie. En général d'ailleurs la diurèse est supérieure à la normale.

Le diabète sucré est beaucoup plus rare et nous aurons l'occasion d'en parler plus loin.

D. — **Troubles neurologiques.** — Ici encore il s'agit de constatations exceptionnelles. Bornons-nous à dire que Giraud, Margarot et Rimbaud ont observé une paraplégie spasmodique avec hyperalbuminose rachidienne et compression médullaire en dehors de tout tassement vertébral, et que Langeron a rapporté le cas d'une quadriplégie avec atrophie du type Aran-Duchesne sans signe de Babinski.

E. — **Troubles oculaires.** — Si on excepte les hémorragies rétiniennes qui amènent une baisse de l'acuité visuelle

à la période terminale de la maladie ils sont très rares. Il arrive cependant qu'une baisse de l'acuité visuelle avec rétrécissement du champ de vision soit observée au début et en l'absence de toute hémorragie rétinienne. Deux cas très nets en ont été rapportés l'un par Raab où l'atrophie optique coïncidait avec un élargissement radiologique de la selle turcique, l'autre par Weissmann Netter et nous rapportons ici un cas de baisse de l'acuité visuelle avec champ de perception lumineux réduit au minimum où la lésion causale est une arachnoïdite optochiasmatique.

F. — Terminons l'exposé de ces symptômes secondaires en insistant sur la *diminution de la résistance de l'organisme* vis-à-vis des infections microbiennes : infections de la peau (furunculose, érysipèle, abcès) infections des voies urinaires (colibacillose) infections des méninges, mais surtout maladies des voies respiratoires. Avec un système cardio-vasculaire parfois déficient on comprend l'intérêt de cette constatation au point de vue du pronostic dans le syndrome de Cushing.

III. — RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES FOURNIS PAR LA RADIOGRAPHIE ET LE LABORATOIRE

A. — **La Radiographie** donne parfois des renseignements de haute valeur dans le syndrome de Cushing. En dehors des lésions d'ostéoporose que révèle l'examen systématique de la colonne vertébrale et des membres, deux régions sont particulièrement intéressantes : la selle turcique et la région surrénale. Raab a observé dans 5 cas l'usure

du plancher de la selle turcique. Weissmann Netter a rapporté une observation analogue mais en général les dimensions sont normales et les contours nets. Nous avons observé dans un cas une érosion légère de la paroi postérieure. Quant aux régions surrénales, la radiographie simple, ou après pneumopéritoine ne montre aucune image tumorale bien entendu : signe négatif qui dans les syndromes d'hirsutisme a une réelle valeur.

B. — **L'examen du sang** s'impose devant le syndrome vasculaire que nous avons esquissé. Il avait semblé à Cushing qu'une polyglobulie aux environs de 6 millions de globules était d'observation fréquente. Mais il semble bien qu'en réalité cette constatation soit très rare et que la teinte erythémique de la face ne soit pas dûe essentiellement à ce phénomène. Notons que Guillaïn, Lechelle et Garcia (1931) ont observé au cours de certains syndromes hypophysaires (diabète insipide, acromégalie, syndrome adiposo-génital) une polyglobulie modérée.

Une *leucocytose* voisine de 10.000 est fréquente. En général la formule leucocytaire n'est pas modifiée, cependant dans certains cas on a observé une mononucléose ou une réaction myelogène discrète (Meduir et Vermer).

Enfin si le signe du lacet est fréquemment positif, il n'y a pas de modification des temps de saignement et de coagulation et le nombre des plaquettes est normal.

C. — L'exploration biochimique des **diverses fonctions métaboliques** encore qu'imparfaitement au point retiendra plus longuement notre attention, car elle comporte plusieurs épreuves que l'on a tendance à considérer comme de véri-

tables tests hypophysaires, voir tests de la « Maladie de Cushing ».

Cushing avait cru découvrir un de ces tests dans l'association à l'obésité d'une augmentation du *Métabolisme basal*, mais à mesure que les observations se sont accumulées, à côté des chiffres de + 28 et + 37 relatés par Cushing se sont inscrits ceux de Bastenié par exemple où le métabolisme était abaissé à — 34 % et — 45 %. D'autres auteurs ont observé un métabolisme basal normal et nous aurons vraiment précisé la valeur de cette recherche en disant que dans un cas, qui n'est pas unique, de Rutishauer, le métabolisme est passé en 3 ans de — 30 % à + 27 %. Signalons ici que Drouet dans un cas où le Métabolisme était + 51 % a pu noter un corps thyroïde augmenté de volume, perceptible à la palpation.

Plus récemment des auteurs allemands Plaut, Liebesny, Kestner, Schadow ont étudié le *pouvoir spécifique dynamique des protéines* et ont fait de l'abaissement de ce pouvoir un test d'insuffisance hypophysaire.

Disons en deux mots en quoi consiste cette épreuve. Après une mesure de métabolisme basal faite à jeun on fait absorber au sujet un repas constitué de la manière suivante :

viande de veau	200 grammes.
pain	100 grammes.
eau	1 verre.

Après une heure et demie d'attente on fait une nouvelle mesure du métabolisme. L'élévation de celui-ci est à l'état normal de l'ordre de 20 % (May et Meyer Heiné, Fulton et Cushing) et atteint toujours au moins 10 % du chiffre

initial. Dans un travail récent May et Faulong ont étudié les variations du P.S.D. dans les obésités et sont arrivés à cette conclusion que l'abaissement du P.S.D. au-dessous de 10 % était presque constant dans les obésités à note endocrinienne mais qu'il était impossible d'en faire, comme les auteurs allemands, un test hypophysaire véritable.

L'existence d'une obésité importante incite à explorer le métabolisme des graisses. La recherche de la *lipémie* a rarement été effectuée. Des quelques résultats publiés semble ressortir que les lipides totaux sont augmentés. La *cholesterinémie* est presque constamment majorée et les chiffres supérieurs à 3 grammes sont fréquents : Cushing : 3 gr. 44. Jamin 3 gr. 60, Rutishauer 4 gr., Gamma 7 grs.

Le Métabolisme des hydrates de Carbone a fait l'objet de nombreux travaux car son étude est plus facile et sa perturbation presque constante. On observe quelquefois un diabète vrai avec *glycosurie* pouvant atteindre 50 grammes par litre et même davantage. Mais le plus souvent, la glycosurie est intermittente ou nulle ; cependant la *glycémie* est élevée atteignant 1 gr. 50, 2 et 3 grammes. Il est exceptionnel d'observer une glycémie normale ou basse, (Bastiené deux cas). Des épreuves permettent de préciser les troubles de la glycorégulation quand ils existent et de les mettre en évidence dans les cas frustes. Citons simplement l'épreuve de la *glycosurie provoquée* qui est souvent positive chez les hyperglycémiques à 1 gr. 50 ou 2 grammes pour nous étendre un peu sur les épreuves *d'hyper et d'hypoglycémie provoquées*. Après l'ingestion de 50 grammes de glucose on observe une élévation très importante de la glycémie qui peut atteindre 5 grammes mais surtout le retour à la normale est très

retardé (5 heures et davantage) ce qui provoque une augmentation considérable de l'aire hyperglycémique de Marcel Labbé. Toutefois la courbe n'a pas de caractères propres et est celle d'un diabétique banal. L'épreuve de l'hypoglycémie provoquée donne des résultats discordants. Après injection de 15 unités d'insuline Hildebrand a vu la glycémie s'abaisser de 1 gr. 11 à 0,62. Il semble cependant que dans la plupart des cas on observe au contraire une diminution très importante de l'activité insulinique. Dans un cas que nous relatons 30 unités d'insuline injectées par voie intraveineuse n'ont amené qu'une baisse glycémique minime et de courte durée. Et ceci concorde très bien avec la constatation clinique de l'inactivité presque totale de l'insuline dans le traitement de certains diabètes hypophysaires. Canavo a observé récemment une hypercetonémie permanente avec hypercetonurie malgré tous les traitements qu'il a pu mettre en œuvre.

Nous en aurons terminé avec les épreuves chimiques en disant que la Calcémie dont la recherche s'impose en raison de l'ostéoporose est souvent normale, quelquefois légèrement majorée. Les bilans calciques n'ont que très rarement pu être pratiqués chez ces malades au psychisme perturbé. Les quelques résultats sur lesquels on puisse s'appuyer tendent à faire considérer ce bilan comme négatif.

L'exploration fonctionnelle de l'hypophyse et des glandes à sécrétions internes, en général, doit, pour être complète, comprendre enfin l'étude des intéractions endocriniennes. Dans le syndrome qui nous occupe, qui à côté des signes hypophysaires groupe surtout des signes génitaux et thyroïdiens, Aron et Zondeck ont mis au point des

techniques permettant de mettre en évidence dans l'urine des malades les thyreo-stimulines et les gonado-stimulines. N'insistons pas sur la réaction d'Asheim Zondeck classique qui est presque toujours négative. Des épreuves plus complexes ont d'ailleurs permis de montrer que, dans certains cas, non seulement la folliculine, mais toutes les hormones gonadotropes faisaient défaut dans l'urine. La réaction d'Aron a pour but de mettre en évidence physiologiquement l'excès de production de thyreo-stimulines : elle se pratique chez un cobaye femelle de 3 semaines pesant moins de 200 grammes. On injecte sous la peau 5 centimètres cubes d'urine trois jours de suite, l'animal est sacrifié le quatrième jour et l'examen histologique de la thyroïde est pratiqué par comparaison avec l'organe d'un cobaye témoin. Il est presque constant dans la « Maladie de Cushing » d'observer une hyperactivité thyroïdienne manifeste. (prolifération de l'épithélium des vésicules, vacuolisation du contenu).

Chez une de nos malades nous avons recherché un test basé sur l'existence du principe hormonal mélanophorique de Zondeck, recherche très facile si, à la suite de Collin et de ses collaborateurs, on utilise la grenouille. Il a été nettement positif. La recherche de ce test n'a pas qu'un intérêt spéculatif si à la suite de certains auteurs on assimile le principe mélanophorique à la gonado-stimuline B. Il s'agit d'une épreuve très sensible. Drouet dans un cas l'a noté très positive et Jores a pu obtenir une réaction encore nette avec urine diluée au 1-600^e

Il faudrait pour être complet parler de l'interferométrie, méthode nouvelle qui pourrait permettre de dresser le bilan endocrinien d'un malade. A notre connaissance l'examen

interferométrique du sérum n'a encore été pratiqué que trop rarement dans la maladie de Cushing pour légitimer une opinion.

Voici donc, rapidement passés en revue les signes cliniques et les résultats des examens biologiques que l'on trouve cités dans les observations publiées à ce jour. Mais le rapprochement de tous ces éléments de diagnostic correspond à quelque cas idéal et n'a été que rarement rencontré, même si on se limite à ce que nous avons appelé les symptômes cardinaux de la « Maladie de Cushing ». Le clinicien rencontre des malades chez lesquels ces éléments sont groupés plus ou moins nombreux pour donner à l'affection des aspects cliniques très divers.

CHAPITRE II

LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE CUSHING

Les aspects cliniques de la « Maladie de Cushing » varient à l'infini et si l'on voulait suivre la terminologie des auteurs on serait amené à une énumération fastidieuse. En effet, l'un des symptômes cardinaux peut manquer : l'hypertrichose, l'ostéoporose, les troubles glycorégulateurs, l'hypertension artérielle. Dans d'autres cas au contraire, la prédominance nette d'un syndrome d'hyperthyroïdie, du syndrome diabétique ou des troubles osseux donne un cachet tout différent. L'étude analytique des symptômes que nous venons de faire, a montré que la perturbation endocrinienne était différente chez le jeune garçon, chez l'homme adulte ou chez la jeune fille.

On tend actuellement à la suite de Pero à classer sous deux chefs principaux les aspects cliniques de la « Maladie de Cushing » le type surrénalien et le type parathyroïdien. Dans divers articles publiés dans le Journal de Médecine de Lille le Professeur Langeron a montré qu'il fallait faire également une place à des formes qu'il a appelé « hypophysaires » dénommant ainsi les cas où l'ostéoporose et l'hirsutisme n'existent pas ou passent tout à fait au second plan. Il nous semble qu'il faille enfin insister sur l'existence de

formes frustes, des « cas limites » situés à la frontière de la « Maladie de Cushing » dont l'étude est pleine d'intérêt en ce sens qu'elle permet de faire une sorte de liaison avec les syndromes endocriniens voisins.

Examinons rapidement ces quelques aspects de la « Maladie de Cushing » en les illustrant, dans la mesure du possible, avec les observations que nous avons pu recueillir dans le service du Professeur Langeron.

I. — MALADIE DE CUSHING TYPE SURRENALIEN

Le tableau clinique est ici extrêmement voisin de celui qu'on observe dans les cas de tumeurs de la cortico-surrénale. A l'obésité souvent modérée s'associent un *hirsutisme* évident, rapidement progressif avec masculinisation des traits et une *hypertension artérielle* modérée. Cependant la radiographie simple ou après pneumo-péritoine ne permet pas de mettre en évidence une tumeur surrénale.

Le Professeur Langeron a publié à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1935, un cas démonstratif de ce type « surrénalien » où malheureusement la vérification anatomique n'a pu être faite. Nous rappelons ici cette observation.

OBSERVATION I.

M^{lle} B... (2183), 19 ans, appartient à une famille dont les membres sont d'une taille supérieure à la moyenne ; le père, en particulier, est un véritable colosse ; quatre frères et sœurs en bonne santé.

Elle a été réglée à 14 ans et depuis régulièrement, jusqu'à il y a cinq mois, date depuis laquelle la menstruation n'a pas réapparu.

Elle n'a pas fait antérieurement de maladies caractérisées.

Au début de 1933, elle a présenté des troubles assez vagues, pour lesquels, en raison de l'aménorrhée, on a fait un traitement à la folliculine, sans que les règles réapparaissent.

Depuis, elle a constamment engraisé (de 54 à 64 kilos) et des poils sont apparus sur tout le corps, la figure, le dos et les cuisses. Son aspect général est devenu vieillot, une éruption boutonneuse abondante a couvert les téguments. Elle n'a présenté ni céphalée, ni asthénie, seulement quelques troubles de la vue, mal caractérisés d'ailleurs ; on a remarqué une inégalité papillaire sans signe d'Argyll ; un examen du fond de l'œil aurait été négatif en janvier 1933.

Au moment de l'examen (juillet 1933), on se trouve en présence d'une fille robuste, offrant l'aspect classique de la « virago » ; le faciès est rougeaud, fortement coloré, érythémique ; une forte moustache et une barbe naissante ; de nombreux éléments de folliculite ; les poils couvrant le dos et les cuisses ; des vergetures abondantes zèbrant l'abdomen et les cuisses ; l'aspect général est « hommasse » et vieillot.

Le cœur est rapide, régulier à 120 ; la tension est de 18/7 ; les poumons, l'abdomen ne montrent rien de particulier. L'appétit est bon, la malade se restreint pour ne pas grossir, dit-elle, mais malgré tout, elle prend constamment du poids. Les fonctions intestinales se font bien. La pupille droite est un peu plus grande, mais les réflexes pupillaires sont normaux, le fond d'œil également. L'examen du système nerveux est normal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La radioscopie est négative.

Il n'y a pas de changement psychique notable. Pas de température. A noter que la menstruation s'est brusquement interrompue, de normales, les règles ont été d'un seul coup complètement supprimées.

La comparaison de l'état actuel avec une photographie faite à l'âge de 15 ans montre nettement la transformation de l'habitus extérieur ; une jeune fille au visage frais et lisse, jolie

même, est devenue, en cinq à six mois, une virago au visage épaissi, parsemé de folliculite, couvert de poils, de teinte rougeaude.

Devant ce tableau : virilisme pileaire, hypertension modérée, aménorrhée, on pense immédiatement à une tumeur (épithélioma) de la corticale surrénale.

Les explorations proposées et l'intervention montrée comme probablement nécessaires, ne sont pas acceptées. On se contente de donner alors un traitement symptomatique en faisant les réserves convenables.

La malade n'a pas été revue, mais son histoire peut être complétée à l'aide des notes fournies par son médecin traitant le Docteur Galiègue (de Solesmes) :

L'intervention, proposée par un second consultant, a été acceptée et faite par le Professeur Lepoutre, en septembre 1933. La radiographie après pneumopéritoine avait montré un gros rein gauche mais sans image nette de masse surajoutée.

Dans l'intervalle, le tableau s'était complété ainsi : poils de plus en plus nombreux, sécheresse de la peau, agitation et délire avec température, refus d'alimentation.

Une laparotomie médiane montre des organes génitaux sains, les reins sont normaux au palper, on ne sent rien d'anormal à leur contact ; une lombotomie gauche montre un rein et une surrénale d'aspect normal.

Dans la suite, les troubles psychiques se sont accentués, la malade refusant toute nourriture, refusant de marcher, se livrant à des extravagances, comme de se sauver dehors à peu près nue ; puis, en novembre 1933, est apparue une quadraplégie avec atrophie (type Aran-Duchenne) des deux mains, affaiblissement très marqué des réflexes tendineux sans Babinski, incontinence des sphincters, cachexie progressive.

Cet état persiste en janvier 1934 ; le psychisme est le même, avec refus d'alimentation, hallucinations visuelles et auditives ;

elle est confinée au lit. L'amaigrissement est considérable ; la peau est sèche et ichtyosique, les masses musculaires ont fondu, la quadraplégie flasque est inchargée.

La famille de la malade se refuse à toute nouvelle exploration, à la ponction lombaire en particulier, et à tout traitement.

La mort survient quelque temps après ; l'autopsie est impossible.

II. — MALADIE DE CUSHING A TYPE PARATHYROIDIEN

Très différent du précédent cet aspect clinique est beaucoup plus rare. Nous n'en avons pas observé personnellement et les observations typiques sont exceptionnelles. Citons cependant celle de Roch, celle d'Abrami Lichtwitz et Sterianos, celle de Rutishauer. Dans tous ces cas prédominaient les douleurs vertébrales empêchant la marche et quelquefois le sommeil, douleurs liées à une ostéoporose intense, quelquefois à de l'ostéite fibro-kystique et à des fractures spontanées.

III. — MALADIE DE CUSHING A TYPE HYPOPHYSAIRE.

L'hirsutisme n'existe pas ou quelques poils isolés n'ont qu'une importance secondaire dans le tableau clinique. La colonne vertébrale est souple et ses mouvements sont indolores. La radiographie des os longs comme des vertèbres, ne montre aucune anomalie de la structure osseuse. Il persiste cependant des signes suffisamment nets pour parler de « Maladie de Cushing »: obésité du type spécial que nous avons décrit, vergetures, aménorrhée, hypertension artérielle,

troubles glyco-régulateurs, syndrome humoral plus ou moins complet.

Cet aspect clinique nous paraît réalisé dans toute sa netteté chez une jeune fille de 25 ans qui a été opérée en 1936 par le Professeur Clovis Vincent et que nous avons pu suivre de longs mois avant et après l'intervention. Nous rapportons ici sa longue observation, en faisant remarquer qu'elle s'échelonne sur quatre années et permet de suivre l'évolution de la maladie et l'apparition progressive de symptômes nouveaux complétant un peu, à la fois, le tableau clinique. Nous croyons qu'il existe peu de cas publiés dans la littérature où la malade a pu être ainsi étudiée avant et après l'intervention.

OBSERVATION II.

H... Pauline (1933 F. 2. 188).

Jeune fille de 25 ans, vue pour la première fois en décembre 1933. Pas d'antécédents personnels ni héréditaires à signaler.

Amenée dans le service pour hémorragies digestives et douleurs gastriques depuis 3 mois. Quoique le chimisme gastrique révèle une hyperacidité avec hypersécrétion, la radiologie gastro-duodénale est négative.

En dehors de ces troubles digestifs on constate chez cette malade des signes de la série hypophysaire dont le début remonte à 7 ou 8 ans :

— Adiposité localisée particulièrement à l'abdomen, respectant les membres.

— Vergetures de la paroi abdominale.

— Règles absentes depuis quelques mois.

— Céphalée intermittente avec scotomes transitoires.

On note encore un léger tremblement concordant avec une grosse émotivité, la malade est grosse mangeuse de pain et grande buveuse de bière.

On pratique les examens suivants :

- Métabolisme basal : + 21 0/0.
 - Glycémie à jeun : 1 gr. 20.
 - Glycémie après injection de 50 gr. de glucose :
après 1 heure : 1 gr. 75
après 2 heures : 1 gr. 58.
- donc épreuve d'hyperglycémie provoquée positive.

Après un traitement par l'iode et l'opothérapie hypophysaire l'état physique est inchangé. Le poids est alors de 77 kgs. Les règles ont réapparu.

La malade est revue en janvier 1935. Les troubles gastriques ont persisté — engraissement (87 kgs. 500) — suppression des règles depuis 3 mois. Accentuation des céphalées. Légère diminution de la vue.

Une étude plus complète est alors faite de la malade.

- Radiographie du crâne : léger flou au niveau de la partie postérieure de la selle turcique sans que l'on puisse parler d'érosion.
- Ponction lombaire : liquide clair, tension normale, cytologie normale. Albumine 0.21.
- Examen oculaire (Pr. Thilliez) Vision OD et OG 3/10^e; pas de lésion du fond d'œil; rétrécissement important du champ visuel dans toutes les directions.
- Urines : Pas de glycosurie spontanée, mais le sucre apparaît dans l'urine après ingestion de 100 grammes de glucose.
- Tension artérielle : 19-11.

A ce moment on pose le diagnostic de tumeur hypophysaire et on institue un traitement radiothérapique. Celui-ci n'amène qu'un léger abaissement de poids (86 kgs 900) et une légère amélioration des troubles visuels.

Devant l'échec de la radiothérapie, le malade est adressée au Dr. Clovis Vincent pour intervention chirurgicale : du 16 janvier au 27 juin 1935, elle n'a été réglée qu'une seule fois.



H.... Pauline - Obs. II

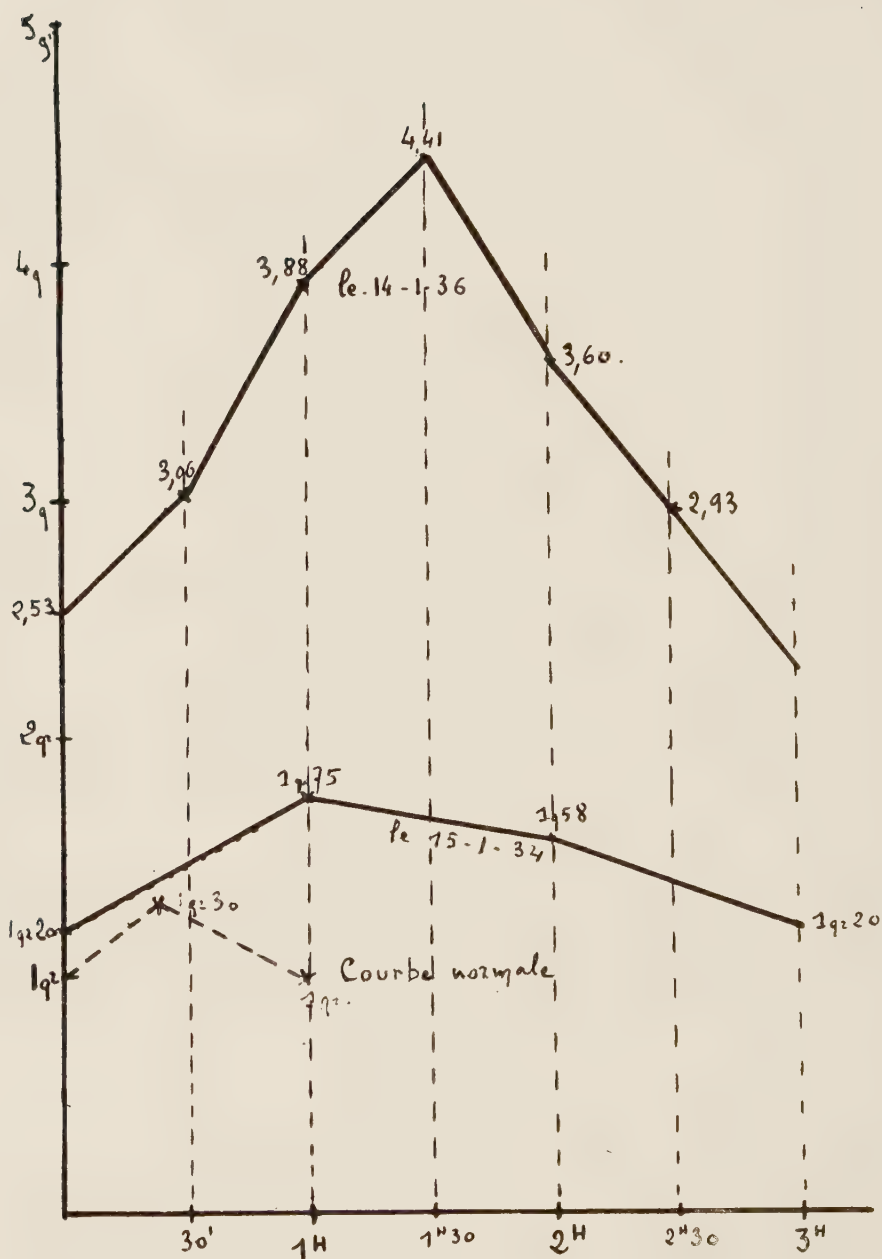


H... Pauline - Obs. II



H.... Pauline - Obs. II

Ces images sont à rapprocher des photographies publiées par le P^r Langeron dans le Journal des Sciences Médicales de Lille le 21 Avril 1929 et qui se rapportaient à un malade atteint de tumeur cortico-surrena¹ ;).



Obs. II Pauline H... - Courbes d'Hyperglycémie provoquée

Sur les divers séjours que notre malade fait à l'hôpital de la Pitié, le Professeur Clovis Vincent a bien voulu nous communiquer de nombreux renseignements dont voici l'essentiel :

- 1° Les troubles visuels. : L'acuité visuelle a baissé progressivement jusqu'à atteindre un dixième le 2 mai 1936.
Le fond d'œil est toujours resté normal.
Le champ visuel s'est rétréci progressivement dans toutes les directions.
- 2° Une ventriculographie a été faite et n'a rien montré d'anormal.
- 3° La malade a été opérée le 28 mai 1936. On a trouvé un adénome à cellules basophiles moins gros qu'un petit pois. L'adénome a été cureté. D'autre part, existait un voile arachnoïdien tendu entre les deux nerfs optiques qui a été détruit.
- 4° Après des suites opératoires parfaites un examen oculaire pratiqué le 18 juin a montré une acuité visuelle de cinq dixièmes et les champs visuels n'étaient qu'à peine rétrécis concentriquement.

Nous revoyons la malade en janvier 1937. Les céphalées et troubles de la vue ont disparu, mais persistent l'aménorrhée, les douleurs gastriques. L'adiposité s'est encore accentuée (97 kgs) le ventre est énorme avec très larges vergetures. Le visage a un aspect masculin. On ne note pas d'hirsutisme, pas de douleurs osseuses. Des signes nouveaux sont apparus : polyurie à 3 ou 4 litres par jour et glycosurie. De nombreuses recherches sont alors pratiquées :

- *Glycosurie* : 55 grs, 52 par jour, 13 gr. 88 par litre.
- *Glycémie* à jeun : 2 gr. 53.
- *Epreuve d'hyperglycémie provoquée* très positive, flèche à 4 gr. 41 en 1 heure 30. Au bout de 2 heures 30 la glycémie est encore à 2 grammes 93.
- *Epreuve d'hypoglycémie provoquée* paradoxale :
à jeun : 2 gr. 37.

après injection intraveineuse de 30 unités d'insuline on observe :
après 15 minutes : 2 gr. 12.

- après 45 minutes : 1 gr. 45.
après 2 heures : 1 gr. 33.
- *Radiographie* de la colonne vertébrale et d'os divers : pas d'ostéoporose.
- *Métabolisme basal* : avec surface réelle — 5 %
avec surface idéale + 15 % (Dr. Danes).
Pas de modification nette du *P.S.D. des protéines* (augmentation de 24 0/0).
- *Numération globulaire* : Gr. : 3.580.000
Gr. : 5.600
Hémoglobine 90 %
Formule leucocytaire normale.
- *Chlore plasmatique* : 3 gr. 44.
- *Chlore globulaire* : 1 gr. 45. Rapport : 0.43.
- *Réaction des thyroïdostimulines d'Aron* : « Hyperplasie de l'épithélium des vésicules thyroïdiennes du cobaye injecté. L'épithélium se présente à certains endroits avec plusieurs assises cellulaires. Pas de vacuolisation ». (Dr Delattre).
- *Réaction des mélanophores* très positive : La teinte foncée est nettement observée chez la grenouille 20 minutes après l'injection d'urine et persiste quatre heures.
- Malgré un nouvel essai de radiothérapie la glycosurie augmente :
- 3 février 1937 31 gr. 25 par litre 125 gr. par jour.
26 février 1937 41 gr. 50 par litre 166 gr. par jour.
- En même temps les rayons X provoquent chez la malade une asthénie extrême, sans amaigrissement. Le traitement est suspendu.

L'insuline n'amène pas d'amélioration nette.

On utilise alors le benzoate de folliculine (Benzogynöestryl) à forte dose (2 ampoules de 10.000 unités par semaine). L'état général s'améliore rapidement. La glycosurie baisse à 72 gr. 90 par 24 heures, au bout d'un mois de traitement. La polyurie s'atténue et passe de 4 litres à 2 litres 1/2 ; une menstruation réapparaît. Il semble que l'état d'apathie dans lequel vivait la malade tend à disparaître.

Il ne nous est malheureusement pas possible de la suivre plus longtemps : elle quitte l'hôpital le 29 avril 1937.

Son médecin qui continue à la suivre et à la traiter nous a, en juillet 1938, fait savoir que son état était inchangé, sans aggravation.

IV. — LES FORMES FRUSTES DE LA « MALADIE DE CUSHING »

Il est délicat de parler de ces aspects frustes car si on se tient au point de vue primitif de Cushing, on se limite délibérément aux seuls cas où les symptômes sont au complet (hirsutisme, ostéoporose douloureuse, obésité avec vergetures, aménorrhée, hypertension artérielle) sous réserve encore qu'une vérification opératoire ou nécropsique montre l'existence d'un adénome hypophysaire à cellules basophiles. Et cependant où faut-il situer dans le cadre de l'endocrinologie certains syndromes complexes où s'associent, à une obésité de type « Cushing », de l'hypertension, des troubles du métabolisme des hydrates de carbone et quelquefois un hirsutisme discret. Nous estimons logique, et c'est la tendance actuelle, de considérer ces syndromes comme des aspects frustes, des aspects de début peut-être, de la « Maladie de Cushing ». D'ailleurs la longue observation que nous venons de rapporter, où le tableau clinique ne s'est constitué que peu à peu, plaide en faveur de cette conception.

Nous croyons avoir observé à deux reprises ces aspects frustes et nous nous permettons de résumer rapidement ces deux observations.

OBSERVATION III.

(1216) jeune fille 25 ans ; vue pour la première fois en 1930. Pas d'antécédents particuliers.

Nervosité habituelle, règles irrégulières, périodes de huit mois sans rien ; appendicectomie ancienne (sans crises aiguës) ; vient pour des sensations nerveuses assez vagues, quelques-unes à caractère angoissant.

L'examen à cette date reste négatif ; tension de 14/9, acrocyanose légère des extrémités. On conclut à de la nervosité simple.

Un métabolisme basal est fait, qui montre —10 o/o.

Elle est revue en 1937 : le changement est manifeste. Les sensations angineuses ont disparu, mais règles rares, irrégulières et pauvres, tous les deux à trois mois et peu, asthénie et fatigabilité, frilosité et paresthésies, engraissement de 55 à 61 kgs, développement de poils noirs et disgracieux sur le menton et les joues (épilation nécessaire) le ventre et les cuisses.

L'aspect est « hommasse », le visage plein et rougeaud. Rien dans les urines. Tension de 17/7. Rien à l'examen viscéral ni au fond d'œil.

Glycémie de 1,24. La selle turcique (Dr. Béra) paraît assez grande, sans érosion des apophyses clinoides, les postérieures sont cependant un peu refoulées en arrière et la lame quadrilatère paraît un peu redressée. On ne peut cependant faire le diagnostic de tumeur.

La malade est mise au traitement ; hypophyse antérieure 0,02 par jour dans la première quinzaine du cycle menstruel et au benzogynœstryl (une piqûre par mois au quinzième jour).

En janvier 1938 (6 mois après) on apprend que les règles sont revenues régulièrement et que l'état s'est amélioré. On la revoit en février 38, elle n'a pas de traitement depuis 6 mois.

Règles régulières et normales, amaigrissement, forces meilleures, vie normale, il persiste de la frilosité et une légère asthénie ; les poils persistent sur la figure, tension de 15/8.

Le même traitement est conseillé par périodes intermittentes.

OBSERVATION IV.

1938 F2, 731. — C... Adèle, 55 ans, 1 enfant B.P. 1 perte.

Interrogatoire difficile, psychisme déficient.

N'aurait jamais été malade.

Entre dans le service pour troubles de la marche, fourmillements dans les membres depuis 3 mois.

Il s'agit d'une éthylique (pituïtes matinales).

Examen :

Membre supérieur : hypotonie surtout marquée à gauche, absence de réflexes.

Membre inférieur : Abolition des rotuliens et achilléens.

Pas de Babinski.

Douleur à la pression des masses musculaires.

Gros foie. Rate non perceptible.

Cœur : Tachyarythmie.

T. A. : 17-10.

Donc polynévrite alcoolique, avec légère hypertension, gros foie et état psychique spécial.

Mais-on note en plus de l'hirsutisme : léger collier de barbe.

La glycémie est à 1,24.

Obésité discrète.

Menstruation très irrégulière. Règles absentes plusieurs mois, en général très peu abondantes. Liquide céphalorachidien normal.

Radiographié du crâne négative.

Nous sommes évidemment très loin des belles observations rapportées par Cushing, Roch, Rutishauer, etc... mais il nous semble pourtant que c'est dans la « Maladie de Cushing » que s'intègrent le plus aisément les complexes

endocriniens notés dans ces observations. A mesure que l'attention est attirée davantage sur ce point de la pathologie, il est naturel d'ailleurs que ces aspects qui ne retenaient pas autrefois l'attention du clinicien soient actuellement précocement dépistés. Qu'on les considère comme des formes de début ou comme des éléments dissociés de la maladie, leur existence ne permet pas de dénier à la « Maladie de Cushing » une physionomie clinique propre. Il est naturel dans ce cas, de rechercher si une base anatomique constante permet de donner à l'affection une autonomie complète.

DEUXIEME PARTIE

Anatomie pathologique et Maladie de Cushing

Depuis les travaux de Cushing, l'étude anatomique est dominée par la notion de l'adénome hypophysaire à cellules basophiles; c'est de cet adénome, auquel l'auteur américain attachait une importance fondamentale, qu'il convient de parler d'abord.

On sait que le lobe antérieur de l'hypophyse est constitué histologiquement, par trois variétés de cellules : des cellules dites neutrophiles, ou chromophobes, que certains auteurs considèrent comme les cellules souches d'où dérivent les cellules eosinophiles ou acidophiles et les cellules basophiles ou cyanophiles. C'est à partir de cette dernière variété cellulaire que se développe l'adénome.

Les premiers travaux semblaient lui donner une grande fréquence : Cushing l'avait trouvé 3 fois sur 8 autopsies et Buchem avait réuni 17 autopsies avec 10 adénomes basophiles. Encore que les statistiques récentes soient moins probantes, il est certain que, pour la majorité des auteurs, l'adénome basophile apparaît comme la lésion fondamentale.

Ce qui le caractérise avant tout, c'est sa petite taille. Bien que des adénomes volumineux aient été décrits par Wick, Petersen, Schmorl, Raab, la taille habituelle ne dépasse pas celle de la lentille et il existe des adénomes microscop-

piques ne pouvant être décelés que par l'examen de nombreuses coupes. La petitesse de l'adénome explique la rareté avec laquelle est constaté un agrandissement radiologique de la selle turcique. (Schuller a rassemblé, en 1933, 30 cas parmi lesquels 5 fois seulement, la selle turcique était altérée).

Au point de vue histologique, voici la description que Lichtwitz donne de la lésion : « L'adénome est entouré d'un tissu fibreux, épais, formant capsule et le séparant du reste de la glande. Il est formé d'un réseau de fines fibrilles, au milieu desquelles on trouve des cellules polyédriques habituellement de grande taille, de forme allongée avec un protoplasma basophile parsemé de granulations également basophiles et quelquefois de vacuoles. Le noyau est nettement excentrique, rempli d'une chromatique disposée en amas irréguliers. Ces grandes cellules basophiles granuleuses avec un noyau périphérique, sont mal limitées et difficiles à distinguer les unes des autres, si bien qu'il faut compter les noyaux pour les numérer. Les vaisseaux de l'adénome sont des capillaires très dilatés, à parois minces formées d'une seule assise endothéliale ». Des auteurs récents, en particulier Bellote, insistent sur la vacuolisation qui a été observée à plusieurs reprises dans les cellules de l'adénome basophile et lui attribuent le sens d'un hyperfonctionnement cellulaire.

Dans le cas que nous présentons et qui a été opéré, l'adénome était tout petit, moins gros qu'un petit pois. Rappelons que s'était développée, en même temps, une arachnoïdite optochiasmatique.

Mais il existe de très nombreux cas de « Maladie de Cushing » cliniquement typiques où l'examen histologique de l'hypophyse ne montre pas d'adénome. On peut rencontrer de petits nodules miliaires formés de cellules basophiles ou

simplement une augmentation diffuse du nombre des basophiles normales de l'hypophyse. Quelquefois, celles-ci sont en nombre sensiblement normal mais leur protoplasma montre des signes d'hyperactivité : Dégénérescence hyaline* ou vacuolisation. Enfin la glande peut être absolument indemne. Cette constatation avait été faite deux fois par Cushing et après lui, elle fut faite par Gamma, Rutishauer Kraus, Roch, Torney et Mooser sans que l'on puisse dans aucun cas incriminer un examen insuffisant.

D'autres observations sont plus troublantes encore, malgré leur caractère exceptionnel. Nous voulons parler des cas où le syndrome clinique étant au complet, l'exploration de l'hypophyse révèle l'existence d'un adénome eosinophile ou chromophile. L'observation de Fuller se rapporte à un jeune homme de 20 ans, présentant une obésité marquée avec vergetures, hirsutisme, hypertension artérielle, impuissance sexuelle, troubles glyco-régulateurs. L'autopsie révéla chez lui un adénome chromophile, associé, il est vrai, à une dégénérescence hyaline des cellules basophiles du lobe antérieur. Weissmann-Netter a observé un sujet présentant à peu près les mêmes symptômes avec, en plus, des signes oculaires et l'examen histologique a montré que là encore il s'agissait d'un adénome chromophile. Enfin, signalons l'observation de Cook, Apert et Gallais qui, chez un malade présentant hypertrichose, obésité avec vergetures, hypertension artérielle, troubles génitaux et hypercholestérinémie ont eu la surprise de constater l'existence d'un adénome eosinophile. Avant l'individualisation de la « Maladie de Cushing » d'ailleurs, Reichmann en 1919 et Wieth-Pedersen avaient rapporté des observations qui semblent bien entrer dans ce cadre, où l'autopsie avait

* Notons que CROOKE ne donne pas à la dégénérescence hyaline le sens d'une lésion anatomique, mais qu'il la considère simplement comme le témoin d'un hyperfonctionnement cellulaire.

révélé la présence d'adénomes hypophysaires à cellules *chromophobes* ou eosinophiles.

Sans vouloir aborder dès maintenant l'étude physiopathologique de la question, nous pouvons cependant remarquer que l'étude histologique de l'hypophyse, même finement poussée, ne nous a pas permis de découvrir un support anatomique précis et constant. L'examen des autres glandes *endocrines* ne nous apportera pas de résultats plus concordants.

L'existence de l'hirsutisme et de l'hypertension artérielle, la constatation d'un état d'apathie et de fatigabilité rapide incitent évidemment à explorer les capsules surrénales. Celles-ci ont pu être trouvées intactes, mais dans presque tous les cas, existent des lésions à type d'hyperplasie. Ces lésions portent surtout sur la corticale et dans quelques cas on a pu constater l'existence de petits adénomes. L'hyperplasie intéresserait surtout la zone fasciculée et respecterait la zone glomérulaire. La Médullaire est en général peu modifiée mais on a pu observer dans certains cas une légère augmentation de volume avec diminution de l'affinité des cellules pour le chrome et une augmentation de la vacuolisation (Bellotte). Forconi, Konschegg, Assmann-Krauspe, ont rapporté des observations de Maladie de Cushing, où en l'absence de toute lésion hypophysaire existaient des adénomes cortico-surrénaux typiques.

S'opposant à l'hyperplasie surrénale les lésions génitales témoignent d'un hypofonctionnement. Les ovaires sont en général atrophiés, on rencontre peu de follicules *primaires*, quelquefois des kystes folliculaires. Les corps jaunes sont très rares ou absents. Bergstrand compare les lésions qu'il a

constatées dans un cas à celles que l'on observe chez la souris impubère, après réaction d'Ascheim-Zondeck. L'atteinte testiculaire est parallèle. Bauer, Wassing, Russel ont trouvé des testicules normaux, cependant, en général, on observe une diminution de la spermatogénèse (Marbney, Mooser) ou une diminution des cellules interstitielles et absence de spermatozoïdes dans les canalicules. (Raab-Kraus).

Les lésions thyroïdiennes et parathyroïdiennes sont moins intéressantes parce que très inconstantes. La thyroïde est fréquemment diminuée de volume. On a pu noter dans certains cas une colloïde abondante et parfois un goitre histologique. Des adénomes parathyroïdiens ont été notés, parfois il n'existe qu'une simple congestion de ces glandes. Enfin, on a pu les trouver atteintes de dégénérescence, fibreuse ou lipomateuse.

Signalons encore que le pancréas présente parfois des lésions d'artérite et d'une manière très inconstante on a pu noter une hypertrophie des ilots de Langerhans.

Il nous reste pour être complets, à parler de l'étude du thymus. A côté d'une atrophie presque constante et qui n'étonne pas chez l'adulte, on note avec une fréquence troublante des lésions tumorales dont on ne voit pas au premier abord, les relations avec le syndrome endocrinien qui nous occupe. Leyton rapporte l'observation d'un enfant de onze ans qui présentait l'obésité, les troubles génitaux, l'hypertrichosé, les troubles du métabolisme des hydrates de carbone de la Maladie de Cushing et à l'autopsie duquel, en dehors d'une hypertrophie cortico-surrénale diffuse on put mettre en évidence un carcinome du thymus avec métastase pulmonaire. Les mêmes lésions furent découvertes

par le même auteur, chez un autre malade de 32 ans avec des signes cliniques analogues. Sur le protocole d'autopsie d'un sujet de Kepler qui présentait en outre l'hypertension et la polyglobulie on relève l'existence de surrénales hyperplasiées, d'un petit abcès pancréatique, d'une thyroïde contenant de petits adénomes et d'une tumeur du thymus. Th. Hart De Ruytter rapporte de même l'observation d'une femme de 34 ans, chez laquelle la clinique faisait supposer un adénome basophile de l'hypophyse (obésité avec vergetures, hémorragies cutanées, hypertension, diabète, etc.) et chez laquelle l'autopsie montra une glande pituitaire absolument normale, une hyperplasie surrénale diffuse et une tumeur du médiastin que l'examen histologique identifia comme un cancer du thymus. Si nous rapprochons de ces faits un malade observé par Leyton avec un syndrome clinique analogue et qui fut trouvé porteur d'un cancer pulmonaire du même type cellulaire que les cancers thymiques nous sommes forcés de nous demander s'il peut s'agir là d'une simple coïncidence et si nous ne devons pas admettre un lien mystérieux mais réel entre ces lésions tumorales du thymus et le syndrome de Cushing.

Essayons de synthétiser ces notions anatomiques que nous avons voulu exposer d'une manière aussi objective que possible sans faire intervenir la moindre notion pathogénique. La lésion considérée comme fondamentale est un adénome hypophysaire à cellules basophiles, adénome souvent de petite taille ne pouvant être décelé que par l'examen de nombreuses coupes histologiques. Il est associé de manière presque constante à des signes d'hyperfonctionnement surrénal et d'hypofonctionnement génital. Mais cet adénome manque fréquemment et dans de nombreux cas on observe

seulement une augmentation diffuse du nombre des cellules basophiles ou même à un degré moindre des signes d'hypé-ractivité de ces cellules.

Ceci constitue en quelque sorte le syndrome anatomique « type ». Mais il faut insister sur ce fait que dans de nombreux cas la lésion principale est très différente : adénomes hypophysaires à cellules éosinophiles ou chromophobes, tumeurs cortico-surrénales ou hyperplasie simple de la glande, tumeurs malignes du thymus. Il est donc difficile de donner à la « Maladie de Cushing » une individualité anatomique et cette notion se trouve commander toute la discussion pathogénique.

TROISIEME PARTIE

Interprétation physio-pathologique

Depuis que la méthode anatomo-clinique de Laennec est considérée par tous comme le guide indispensable du clinicien, l'idéal de celui-ci n'est-il pas, lorsqu'il a individualisé un syndrome clinique, d'en rechercher la base anatomique et de tenter d'expliquer ensuite, à partir de cette lésion tous les éléments ? Nous avons considéré comme essentiels dans la « maladie de Cushing » l'obésité spéciale, l'ostéoporose, l'hirsutisme et l'insuffisance génitale. Il faut aussi, semble-t-il, attacher une grande importance à l'hypertension et aux troubles glycorégulateurs qui moins classiques que l'ostéoporose se manifestent certainement d'une manière aussi fréquente. Cet ensemble symptomatique évoque une perturbation directe ou indirecte de tout le système endocrinien. Les troubles osseux font penser à un dysfonctionnement parathyroïdien, l'hypertension, l'hirsutisme se rencontrent au cours de l'évolution de certaines tumeurs surrénales. L'aménorrhée suppose une hypoplasie ovarienne et cette même lésion pourrait avoir des rapports avec l'adiposité quoiqu'elle soit ici très différente de l'obésité du syndrome de Babinski-Frœlich. Les troubles glycorégulateurs

enfin pourraient dépendre d'un dysfonctionnement pancréatique et surrénal. Le mérite des travaux de Cushing réside dans ce fait qu'ils ont tendu à donner une unité pathogénique à ces troubles endocriniens à première vue sans rapport entre eux et à les rattacher tous à une seule lésion, lésion siégeant au niveau de l'hypophyse et constituée par un adénome à cellules basophiles.

C'est cette conception de l'adénome basophile qui a amené la séparation de la « Maladie de Cushing » d'avec le virilisme pileaire, les tumeurs surrénales, les hirsutismes monosymptomatiques. C'est d'elle que nous parlerons d'abord.

I. — LA CONCEPTION DE CUSHING ET LA NOTION DE BASOPHILISME HYPOPHYSIAIRE :

Cushing considère donc l'adénome hypophysaire à cellules basophiles comme la lésion primitive, les modifications anatomiques des autres glandes endocrines sont secondaires. Quant à la séméiologie clinique c'est également l'hypophyse qui en est responsable soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des surrénales, des glandes génitales, des parathyroïdes.

Cette conception est séduisante, elle concorde en effet, avec l'idée actuellement en vogue de l'hypophyse glande essentielle, « plaque tournante » de l'endocrinologie. Du point de vue anatomo-clinique, la relative fréquence de l'adénome basophile dans le syndrome de Cushing, sa

constatation associée aux lésions parathyroïdiennes dans certains cas d'ostéomalacie ou de syndrome de Recklinghausen et du point de vue thérapeutique l'action nette dans certains cas de la radiothérapie de la base du crane, tout celà milite en faveur d'un point de départ hypophysaire.

La physiologie d'ailleurs vient appuyer la clinique. Ne retenons des nombreuses expériences faites en ce sens que les plus directement liées à la question : Houssay par l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse réalise une atrophie surrénale et des lésions dégénératives des parathyroïdes. L'injection d'hormone hypophysaire au contraire, entraîne une hyperplasie cortico-surrénale, une hyperactivité thyroïdienne nette, un hyperfonctionnement parathyroïdien avec troubles de la structure du squelette. En 1922 déjà, Goormaghtigh avait obtenu par injections répétées d'extrait acide de lobe antérieur une hyperplasie cortico-surrénale portant sur le nombre et la taille des spongiocytes, éléments dont les rapports avec l'hirsutisme sont connus. Notons encore que l'hormone gonatrophe injectée en grande quantité produit une maturation des follicules ovariens avec lutéinisation intense mais que bientôt apparaissent des lésions de sclérose et d'atrophie par épuisement, avec hypofonctionnement ou arrêt total des fonctions ovariennes. (Zondeck). De même Friedgrood a constaté que l'injection d'extrait acide du lobe antérieur amenait chez le cobaye d'abord une hyperactivité thyroïdienne nette avec augmentation du Métabolisme basal et quelquefois exophtalmie puis ensuite une atrophie de la glande par épuisement. Cette

seconde partie des expériences de Friedgood n'a pu être confirmée par les autres auteurs. Le parallélisme entre les lésions et les troubles provoqués par les hormones hypophysaires à forte dose d'une part, et les éléments anatomiques et cliniques du syndrome de Cushing d'autre part, semblent donc permettre de considérer celui-ci comme lié à un hyperfonctionnement hypophysaire.

Ces quelques faits d'ordre expérimental nous autoriseraient donc à regarder le « syndrome » de Cushing comme une « maladie » en donnant à ce terme la signification d'affection tout à fait autonome et à la considérer comme liée à un adénome basophile. Cet adénome entraînerait une hyper-sécrétion des hormones anté-hypophysaires, des stimulines, en particulier. L'excès de formation des gonadostimulines entraînerait d'abord un hyperfonctionnement ovarien puis l'aménorrhée par épuisement ; les thyroestimulines seraient responsables par le même mécanisme des variations du métabolisme basal d'abord élevé, puis abaissé ; l'hyperfonctionnement hypophysaire agirait encore sur les surrénales et par leur intermédiaire provoquerait l'hirsutisme et l'hypertension. Un dysfonctionnement parathyroïdien secondaire serait responsable des troubles osseux. Il est bien certain que l'hypophyse interviendrait également d'une manière directe dans la plupart de ces troubles et son action serait particulièrement grande dans la production de l'obésité, de l'ostéoporose et des troubles glycorégulateurs.

Quoiqu'il en soit, cette théorie a paru très séduisante et on a proposé de la transcrire dans le schéma suivant :

Cellules basophiles

	Ovaire	Thyroïde	Surrénales	Parathyr.
1 ^o Phase d'hyperactivité	règles ++	M. B. ++	Hypertens. Hirsutisme Hypercholestériném.	Décalcification
2 ^o Hypoactivité par épuisement	Aménorrh.	M. B. —	Artériosclérose.	

Un schéma n'a évidemment qu'une valeur relative, cependant celui-ci reflète assez exactement la conception initiale de Cushing. Si nous comparons aux faits ce schéma et cette conception, nous sommes malheureusement forcés d'admettre que la réalité s'écarte de ces interprétations rigides.

Ne revenons pas sur les nombreux cas de « Maladie de Cushing » cliniquement typiques où l'exploration de l'hypophyse ne révèle pas d'adénome. Même si nous nous en tenons aux cas vérifiés histologiquement, il est permis de se demander qu'elle valeur doit être accordée à une lésion anatomique que l'on a retrouvé dans des tableaux cliniques très différents. Bastenié a signalé un adénome basophile chez un myxœdémateux complètement glabre ; Kylin chez un hypertendu apparemment essentiel ; Goldzieher et Barlet chez un cirrhotique. D'ailleurs, l'examen systématique de l'hypophyse

chez des sujets cliniquement sains a été pratiqué et Susman sur 260 glandes examinées a trouvé 22 tumeurs dont 8 adénomes basophiles tandis que Costello sur une statistique plus étendue portant sur 1000 hypophyses relève 4 % d'adénomes basophiles.

Ces deux ordres de faits suffisent à repousser une confusion complète entre l'adénome basophile et le syndrome clinique de Cushing. Il apparaissait donc qu'il était nécessaire d'envisager une conception moins étroite et c'est ainsi que naquit la *notion de basophilisme pituitaire*. Tout en admettant que les manifestations cliniques observées sont l'expression d'un hyperfonctionnement des cellules basophiles de l'hypophyse, la majorité des auteurs admet que la traduction anatomique de cet hyperfonctionnement est variable. Tantôt il se manifeste par un adénome microscopiquement visible, tantôt de petits amas de cellules basophiles sont disséminés dans la glande, tantôt il s'agit simplement d'une augmentation diffuse du nombre des cellules. L'étude attentive des cellules elles-mêmes a permis de montrer enfin que, dans certains cas où celles-ci n'étaient pas multipliées, des anomalies de la structure cellulaire (vacuolisation, transformation hyaline de Crooke) pouvaient suffire à expliquer une sécrétion hormonale exagérée.

Cette conception pathogénique élargie n'est cependant pas à l'abri des reproches que nous faisons plus haut à l'idée originale de Cushing. S'il existe des syndromes de Cushing, sans adénome, il en existe aussi sans basophilisme, et même en s'en tenant à l'augmentation du nombre de basophiles, sans aborder les modifications de structure, on constate que cette multiplication s'observe dans des affections médicales

de tous ordres dont certaines n'ont pas le moindre rapport avec le tableau clinique qui serait donné par le « basophilisme ». Berblinger et son élève Haeppli ont noté une augmentation du nombre des basophiles dans 68 % des cas d'affections rénales progressives, dans 76 % des cas de sclérose rénales bénignes, dans 78,5 % des cas d'urémie. Kraus a confirmé ces données et a noté la même modification histologique de l'hypophyse dans la pléthore avec hypertension et chez les hypertendus en général. Berblinger s'est particulièrement attaché à l'étude des rapports entre hypertension artérielle et basophilisme et en 1935 il rapportait 7 cas d'hypertension sans lésion rénale ni cardiaque où les cellules basophiles étaient multipliées dans le lobe antérieur et envahissaient le lobe postérieur de l'hypophyse. Chez les hyperglycémiques et chez les hypercholestérolémiques des constatations analogues ont été faites. Notons bien que l'hypertension, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, la pléthore constituent des éléments de la maladie de Cushing. Nous nous en écarterons nettement lorsque nous rencontrons le basophilisme, dans de nombreuses affections du foie, et la constatation fréquente du basophilisme pituitaire, chez de nombreux individus cliniquement sains est troublante. Ce n'est cependant pas une constatation exceptionnelle car Ahlstrom et Marciano ont montré que les basophiles augmentaient en nombre avec l'âge et Scriba n'a-t-il pas prétendu que chez 50 % des hommes d'âge mûr, le basophilisme pituitaire était pour le moins ébauché ?

Comment, dès lors, apprécier aujourd'hui cette conception pathogénique ? Il semble évident qu'on ne peut réduire la Maladie de Cushing à l'adénome basophile, ni au baso-

philisme pituitaire. Il faut reconnaître pourtant que lorsque l'adénome existe il est logique et satisfaisant pour l'esprit de le considérer comme la cause initiale de la maladie. Il est de même probable dans le basophilisme net que la lésion causale est hypophysaire. Mais il reste un certain nombre de cas où la lésion pituitaire est inexistante ou vraiment minime et cette constatation amène logiquement à considérer la maladie de Cushing comme un syndrome pluriglandulaire, ne relevant pas d'une étiologie unique.

II. La maladie de Cushing, maladie de « fonction ».

Parmi les défenseurs du basophilisme hypophysaire exclusif, nous rencontrons Bauer, mais celui-ci donne de la symptomatologie de la Maladie de Cushing, une interprétation originale qui, en quelque sorte, ouvre la voie à la notion de « maladie de fonction ». Il constate, en effet, que le surrénalisme peut réaliser un tableau clinique tout à fait superposable à celui que donnerait l'adénome basophile. Il rappelle que, chez des surrénaux, Kennedy et Lister ont noté des vergetures, Kennedy a même constaté dans un cas l'ostéoporose que Rutishauer considère comme si caractéristique du dysfonctionnement hypophysaire. Il souligne que, dans les cas de syndrome de Cushing vérifiés par l'autopsie il est exceptionnel de rencontrer des surrénales normales, et après avoir cité des cas de virilisme pileux qui ont été traités avec succès par l'ablation partielle de surrénales saines, se dit autorisé à conclure que l'adénome basophile n'agit que par l'intermédiaire des surrénales et qu'au fond, la « Maladie de Cushing » n'est qu'un surrénalisme secondaire déclenché par la surproduction d'hormone

corticotrope de l'hypophyse. Cette hypothèse ne peut évidemment rendre compte des cas où le basophilisme anatomique et clinique ne s'accompagne d'aucune lésion surrénale, mais elle nous paraît extrêmement intéressante parce qu'elle met bien en relief les relations intimes qui existent entre l'hypophyse et les surrénales et qu'elle montre que, surrénalisme et basophilisme peuvent avoir une expression clinique absolument identique.

Intéressante également est la conception de Kraus et Konschegg, quoiqu'elle ne fasse au fond que reculer le problème pathogénique. Pour eux, la lésion majeure est constituée par un trouble du métabolisme des graisses d'origine centrale et ils considèrent les lésions hypophysaires et surrénales comme secondaires en leur donnant la signification d'un trouble compensateur. Retenons que ces auteurs, et à leur suite nous trouvons encore Landivai, Pero, Rabinzon et Witonski, reconnaissent que le syndrome clinique de Cushing ne peut s'expliquer par le seul basophilisme hypophysaire. Nous allons tâcher de montrer qu'il est possible d'expliquer ce syndrome clinique et de maintenir son unité si quittant le strict point de vue anatomique, on veut bien raisonner du point de vue fonctionnel.

Que l'hypophyse agisse par ses stimulines sur la presque totalité du système endocrinien, c'est une notion acquise que nous avons réduite, à l'essentiel, en exposant la conception originale de Cushing. En ce qui concerne les surrénales Swingle et Pfiffner ont montré que ces glandes interviennent dans le métabolisme calorique et que par conséquent, en dehors de toute lésion thyroïdienne le Métabolisme basal

peut se trouver modifié. Plusieurs auteurs américains ont été plus loin et ont admis que la lésion initiale de la maladie de Basedow était une insuffisance surrénale.

Les relations surrénalo-génitales sont depuis longtemps classiques, on admet que la corticale secrète une hormone virilisante, quoique l'injection de fortes doses d'extrait cortico-surrénal n'ait jamais pu permettre de réaliser une virilisation expérimentale nette. Classiques également sont les relations surrénalo-pancréatiques dans le métabolisme des hydrates de Carbone et les variations de la glycémie observées dans l'hypo et l'hyper-surrénalisme expérimental. Si on ajoute à celà le rôle de ces glandes endocrines dans les variations de la tension sanguine, on arrive à la conclusion de Bauer que surrénalisme et basophilisme peuvent entraîner dans certains cas une perturbation généralisée du système endocrinien créant un syndrome clinique comparable.

Nous irons plus loin que Bauer et nous montrerons maintenant que les autres glandes peuvent, par le jeu des interactions endocriniennes réaliser le même tableau.

L'endocrinologie parathyroïdienne n'est pas reliée uniquement au syndrome de Cushing par la notion de décalcification. Cushing a insisté sur les rapports de son syndrome avec la maladie de Recklinghausen. La coexistence des deux syndromes n'est pas rare et certains auteurs ont pu se demander s'il ne s'agissait pas de deux expressions cliniques différentes d'une même maladie. Signalons enfin, que Lendivai dans un cas récent de syndrome de Cushing cliniquement typique, a obtenu une guérison rapide par les injections d'extrait parathyroïdien.

Les travaux de Crew et Wresner, ceux d'Aron ont mis en lumière l'action de l'hormone thyroïdienne du lobe antérieur de l'hypophyse. Réciproquement, il existe une réaction hypophysaire causée par un dysfonctionnement thyroïdien. On a montré, en effet, que l'ablation de la glande thyroïde détermine une augmentation de volume du lobe antérieur de l'hypophyse avec multiplication des cellules basophiles. Les relations entre la thyroïde et les glandes génitales sont trop connues pour qu'il soit nécessaire de les rappeler ici.

Bien connus également sont les rapports physiologiques réciproques existant entre les glandes génitales et les surrénales. Nous avons parlé de l'hormone virilisante. De plus, on sait que comme les surrénales les glandes génitales interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone, la glycémie pouvant subir des variations importantes à la suite d'injections massives de benzoate de folliculine.

Beaucoup plus mystérieuse est la physiologie thymique. Il nous paraît intéressant de rappeler cependant qu'une augmentation de volume du thymus a été observée après traitement prolongé de chats surrénalectomisés par des injections d'extrait cortico-surrénal. Disons d'ailleurs que cette hypertrophie thymique est plutôt attribuée à l'ablation des surrénales et qu'elle s'observe parfois chez le rat surrénalectomisé non traité.

On sait, d'autre part que, dans la Maladie de Marfan à l'hypertrophie thymique s'associe une hypoplasie surrénale tandis que l'ablation expérimentale du thymus détermine une hyperplasie surrénale. Il semble donc y avoir des relations intimes dans le sens d'une opposition entre ces deux glandes endocrines. Le thymus est, de plus, une glande de signification

« génitale temporaire » tant que n'est pas suffisant le développement des glandes génitales définitives. Son atteinte peut donc avoir la même signification et les mêmes conséquences que celle de ces glandes.

Nous n'insisterons pas davantage sur cette esquisse des interactions endocriniennes, examinées au point de vue de la Maladie de Cushing. Notons qu'elles sont presque toutes reversibles. Que l'hypophyse garde le premier rôle, nous ne le contestons pas, mais il apparaît que surrénales, parathyroïdes, thyroïde, thymus, pancréas, travaillent synergiquement à maintenir un état d'équilibre dans l'organisme au point de vue des métabolismes lipidique, hydrocarboné, calcique, ainsi que du point de vue tensionnel. Malgré l'inexactitude relative qui caractérise toute comparaison surtout lorsqu'elle est très schématique, nous pensons pouvoir rapprocher la nature de la maladie de Cushing de la perturbation d'un circuit électrique fermé où circulerait un courant alimentant une installation d'éclairage. Une section des conducteurs survenant en un point quelconque du circuit aboutit au même résultat qui est l'extinction des lumières. En transposant cette comparaison dans le cadre qui nous occupe, nous dirons que les glandes endocrines dont nous parlions tout à l'heure, constituent chacune un relais dans ce circuit électrique. Le fonctionnement normal de l'installation sera interrompu par une lésion siégeant au niveau de l'un quelconque de ces relais. Quel que soit son siège, celle-ci aura la même expression clinique : un syndrome de Cushing plus ou moins complet.

Voici donc ce que nous entendons par l'expression de « maladie de fonction ». *Ce qui domine, et à notre sens*

prendre la première place, ce n'est donc pas la lésion locale, c'est la perturbation endocrinienne généralisée pouvant être réalisée identiquement par de multiples lésions anatomiques. Cette notion nous semble ramener l'unité dans une question que les études récentes ont eu tendance à morceler. Est-ce à dire que nous n'accordons aucun intérêt au point de vue anatomique ? Loin de nous cette pensée. Nous reconnaissons volontiers que suivant le siège et la matière de la lésion principale des particularités intéressantes différencient parfois les tableaux cliniques observés. D'ailleurs, il y a intérêt à rechercher soigneusement le substratum anatomique, car de sa connaissance peuvent quelquefois dépendre des décisions thérapeutiques efficaces.

La notion de « Maladie de fonction » comprend, en somme, plusieurs termes qu'il faut préciser successivement :

1^o La perturbation fonctionnelle réalisable par l'atteinte de l'un ou de plusieurs des relais intéressant cette fonction.

2^o Le niveau anatomique, unique ou multiple, où se réalise cette attente.

3^o La nature de cette atteinte.

Phase physiologique, anatomique, étiologique, tels sont les points dont doit s'occuper, successivement et progressivement, le diagnostic pour établir le bilan de l'affection en cause, en utilisant, pour ce faire, les méthodes d'investigations appropriées à ces recherches.

QUATRIEME PARTIE

Diagnostic

I. DIAGNOSTIC SEMEIOLOGIQUE OU PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Le diagnostic de la Maladie de Cushing n'est jamais fait au début. Le plus souvent, en effet, le clinicien se trouve devant une obésité simple, devant un hirsutisme discret ou devant une aménorrhée isolée. Il est évidemment plus simple, dans ces cas, de penser à une adiposité essentielle ou à des troubles ovariens.

Lorsque le tableau clinique se complète, il réalise au contraire un complexe très différent et auquel on ne peut refuser une autonomie réelle. L'adiposité facio-tronculaire, l'hypertrichose, les vergetures purpuriques, l'hypertension, l'aménorrhée sont déjà des éléments dont la réunion chez le même malade ne se rencontre guère en dehors de la Maladie de Cushing. Si les douleurs et l'ostéoporose se joignent au tableau clinique avec de la glycosurie, le médecin au courant de l'existence du syndrome ne peut porter un autre diagnostic. Il ne nous paraît cependant pas nécessaire d'attendre la réunion de tous ces signes pour se permettre de conclure. Il nous paraît logique de parler de Maladie de Cushing dès

que se trouvent réunies l'obésité spéciale, avec vergetures purpuriques, les troubles génitaux et l'hypertrichose. Nous considérons, même comme équivalent de ce dernier signe la masculinisation des traits que nous avons nettement observée dans un cas en dehors de toute accentuation de la pilosité.

Voilà donc quelle nous paraît être la triade fondamentale. Très près de ces signes, nous plaçons l'hypertension artérielle et les troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Les autres épreuves de laboratoire ne nous paraissent pas avoir pour le diagnostic l'importance de la glycémie à jeun et des épreuves d'hyper et d'hypoglycémie provoquées. Disons toutefois que les observations publiées comportant les résultats de l'épreuve des thyroestimulines d'Aron et de la réaction des mélanophores sont encore trop rares pour qu'un jugement motivé puisse être porté sur leur importance. Les autres éléments du syndrome sont très inconstants et parmi eux il en est deux dont l'importance a été, à notre sens, particulièrement exagérée, nous voulons parler de l'ostéoporose qui n'a pour ainsi dire plus été notée dans les observations récentes et l'hyperglobulie qu'à la suite de nombreux auteurs nous n'avons jamais constatée.

Même ainsi réduite à ses éléments essentiels, la Maladie de Cushing se distingue nettement des syndromes endocriniens voisins. Le facies en pleine lune se rencontre certes chez le myxoedémateux mais accompagné d'un tableau clinique bien différent. Les manifestations d'hyperthyroïdie s'accompagnent dans la maladie de Basedow d'amaigrissement et les manifestations génitales, à part l'aménorrhée, y sont exceptionnelles. Plus proche du syndrome qui nous

occupe on a cité l'obésité diencéphalique ou syndrome de Marbourg ; il s'agit d'une affection très rare dans laquelle, à une obésité portant sur le tronc et les membres, s'associent quelquefois de la glycosurie et de la polyurie, mais on n'y observe ni hypertension artérielle, ni hypertrichose. La lésion initiale de cette maladie serait une dilatation du troisième ventricule. Quant au syndrome de Babinski-Frœlich, il se distingue par une obésité qui arrondit les formes même des membres et qui n'a pas la disposition fascio-tronculaire que nous avons décrite dans la maladie de Cushing. Les vergetures sont absentes ou incolores, on n'observe pas de troubles de la série thyroïdienne ou parathyroïdienne. Disons toutefois qu'on y a rencontré de la glycosurie et que quelquefois la radiographie a montré une selle turcique agrandie par une tumeur intrasellaire. Le syndrome de Schuller-Christian et la maladie de Laurence Moon-Baudet, s'écartent vraiment trop du cadre de la question pour que la discussion de leur diagnostic offre quelque intérêt.

Reste la question épineuse des tumeurs cortico-surrénales. Ces tumeurs donnent dans certains cas un syndrome clinique absolument superposable en tous ses points à la maladie de Cushing. L'ostéoporose elle-même que Rutishauer considérait comme tellement caractéristique de l'adénome basophile peut faire partie du tableau clinique. En l'absence de tumeur surrénale décelable à la palpation ou visible à la radiographie, le diagnostic différentiel est impossible. Aussi nous paraît-il plus logique puisque l'expression clinique et la pathogénie sont identiques, de faire entrer ces faits dans la « Maladie de Cushing ».

Rien ne s'y oppose si l'on raisonne du point de vue fonctionnel et on échappe ainsi à cette attitude illogique

qui tendrait à considérer le même tableau clinique comme un syndrome cortico-surrénal si la tumeur est décelable et comme un syndrome de Cushing si celle-ci, quoiqu'existante, n'est pas assez volumineuse pour être reconnue. Nous admettons donc que ces formes cliniques des cortico-surrénalomes doivent être intégrées dans la « Maladie de Cushing ».

Maranón et Daque insistant sur les similitudes cliniques et anatomopathologiques existant entre le syndrome de Cushing et tumeurs cortico-surrénales indiquent les difficultés qu'il y a à les différencier sur les terrains cliniques et pathogéniques. Ils admettent qu'il n'y a là que des variantes de la même maladie que séparent de simples nuances dues à la prépondérance de telle ou telle glande. La part la plus importante revient pour eux à la cortico-surrénale. Ils apportent à l'appui de leur opinion des exemples anatomo-cliniques probants. Cette opinion est assez semblable à celle que nous venons d'émettre.

Ainsi donc, cliniquement, la maladie de Cushing offre une individualité clinique certaine et son diagnostic semeiologique, la période de début étant écoulée, est relativement facile. Beaucoup plus difficile à établir sera le diagnostic étiologique et dans de nombreux cas la lésion causale ne pourra être décelée.

II. DIAGNOSTIC ANATOMIQUE et ÉTIOLOGIQUE

Trois ordres d'éléments guideront le médecin dans ce diagnostic : les signes cliniques, le laboratoire, la radiologie.

A. — **Les signes cliniques.** — Un tableau clinique où dominera un hirsutisme particulièrement développé

avec hypertension artérielle élevée, sans ostéoporose, pourra guider l'esprit vers une tumeur surrénale. La palpation soignée de la fosse lombaire pourra, dans ces cas, amener la découverte d'une masse néoplasique.

Au contraire, si, à l'obésité, à une hypertrichose discrète, aux troubles génitaux, s'associent une céphalée intense, des troubles visuels, ou encore d'autres signes de la série hypophysaire, tels qu'un syndrome acromégalique, ce sera dans la région de la selle turcique que siègera la lésion.

Mais ces constatations sont exceptionnelles et pratiquement, on peut dire que l'examen clinique soigné est insuffisant pour permettre d'échafauder la moindre hypothèse concernant la lésion causale.

B. — **Le laboratoire.** — Lui non plus ne fournira pas de renseignements décisifs. Dans certains cas cependant on a noté une légère dissociation albuminocytologique dans le L.C.R. Certains auteurs ont aussi considéré qu'une épreuve d'hyperglycémie provoquée fortement positive est rare dans les tumeurs surrénales, mais la rareté de cette constatation n'est-elle pas aussi grande dans le cas d'adénome hypophysaire.

C. — **La radiologie.** — La radiologie systématique de la région lombaire, de la selle turcique et du thorax peut parfois permettre de poser un diagnostic étiologique formel.

Les tumeurs surrénales, dès qu'elles atteignent un certain volume, sont en effet visibles, sinon sur un cliché simple, du moins après injection intra-péritonéale de deux à trois litres d'un mélange d'oxygène et de gaz carbonique.

La pyelographie a pu également montrer une déviation, ou déformation du bassin par tumeur de voisinage.

Rares sont les lésions importantes de la selle turcique, néanmoins, on comprend quelle importance diagnostique peut avoir la constatation d'un élargissement de la selle ou même d'une érosion de son bord antérieur comme nous avons pu le constater dans un cas. Cette image radiologique ne peut évidemment permettre aucune supposition quant à la nature de la tumeur intra-sellaire.

Enfin, la radioscopie ou radiographie thoracique est nécessaire au diagnostic de certaines tumeurs thymiques dont la fréquence est vraiment troublante.

En somme, le diagnostic de la « Maladie de Cushing » se présente de la manière suivante :

1° Il existe un syndrome clinique et biologique plus ou moins complet, mais dont certains éléments essentiels sont suffisants pour porter le diagnostic positif de maladie de Cushing.

2° Par un examen clinique approfondi et par la radiologie surtout, on pourra, dans certains cas, affirmer qu'il existe un adénome hypophysaire, une tumeur surrénale ou une tumeur du thymus. Dans ces cas, il sera logique de considérer cette découverte comme étant la lésion causale. Mais il faut bien dire que ce sont là des cas exceptionnels et que, le plus souvent, le diagnostic de maladie de Cushing sera fait sans qu'il soit possible d'en préciser l'étiologie. Nous croyons avoir montré en effet qu'il était présomptueux d'affirmer, dans ces cas, l'existence du basophilisme hypophysaire même si le tableau clinique est complet et typique.

Ce diagnostic passe donc par deux phases : la reconnaissance séméiologique, ou physio-pathologique, ce qui revient au même de la maladie fonctionnelle, puis, dans la mesure où elle est possible, celle anatomique et étiologique, de la cause de cette maladie. On pourra dire ainsi, suivant les circonstances, « Maladie de Cushing d'origine hypophysaire, surrénale, thymique ou simplement indéterminée ».

CINQUIÈME PARTIE

Traitement

Le traitement efficace de la Maladie de Cushing est encore à l'étude.

De nombreuses méthodes thérapeutiques ont été utilisées mais les malades n'ayant pu être suivis très longtemps que dans des cas exceptionnels, il n'est pas encore possible de se faire une opinion définitive sur la question. Nous ne pouvons en conséquence, que faire une rapide revue des méthodes employées, en insistant un peu sur celles qui sont actuellement en vogue et semblent amener avec une certaine fréquence une amélioration réelle.

Les Sels de Calcium et les Rayons Ultra-violets ont été employés dans le but de lutter contre l'ostéoporose. Aucun résultat probant n'a été signalé.

Il semblait logique de s'adresser à l'opothérapie. Tous les extraits glandulaires ont été utilisés avec un insuccès à peu près constant. En effet, l'insuline est presque inactive contre les troubles glyco-régulateurs ; les divers extraits hypophysaires (lobe antérieur ou extraits totaux) paraissent inactifs sur tous les éléments du syndrome endocrinien. Notons, cependant, que Lendivai a obtenu une guérison apparente en traitant sa malade par l'extrait parathyroïdien.

Mais le traitement opothérapique qui remporte aujourd'hui la faveur générale consiste en injections répétées de benzoate de folliculine. Il fut employé pour la première fois avec succès par Laqueur et Delherm. Depuis, de nombreux auteurs les ont imité et nous-mêmes avons obtenu, dans une de nos observations, une amélioration que, ni la radiothérapie, ni l'ablation chirurgicale de l'adénome, n'avaient pu amener. Ce traitement doit être intensif et prolongé. Pour notre part, nous avons injecté 10.000 unités de benzoate de folliculine sous la peau deux fois par semaine, pendant trois semaines. Une injection biquotidienne de 100 unités suffit ensuite à maintenir l'amélioration. Notre malade a quitté le service très améliorée, après deux mois de traitement. Il semble qu'avec le benzoate de folliculine nous possédions donc une première méthode thérapeutique d'une activité certaine.

La Radiothérapie hypophysaire a donné, elle aussi, de remarquables résultats chez certains malades. On la considère comme le traitement de choix. Elle amène rapidement une diminution de la céphalée, de l'obésité, quelquefois une chute des poils exubérants et une baisse de la tension artérielle. Les règles réapparaissent et le glycémie revient à la normale. Cushing avait déjà noté les heureux résultats de cette méthode et après lui Jamin, Pende, Hanssen et d'autres ont pu se louer de l'avoir utilisée. Il faut bien dire toutefois que, dans certains cas, elle se montre tout à fait inactive. Dans ces cas la radiothérapie surrénale a été utilisée sans donner de résultats nets.

Reste le traitement chirurgical. Il reconnaît deux indications : Il est évident, d'abord, que le diagnostic de tumeur surrénale maligne entraîne la décision opératoire ; la surréna-

lectomie est dans ces cas particulièrement grave mais elle représente la seule chance de guérison que l'on puisse donner au malade. En second lieu, la constatation de troubles oculaires (baisse progressive de l'acuité visuelle, rétrécissement du champ de vision) ou de signes d'hypertension intracrânienne peut, après échec de la radiothérapie, amener à une intervention : curettage de l'adénome, libération des nerfs optiques. Insistons bien sur le fait que la chirurgie ne se justifie que lorsqu'apparaissent les complications que nous venons de citer, car elle n'amène aucune amélioration dans le syndrome endocrinien. Notre observation II illustre à merveille cette affirmation, car si la libération des nerfs optiques a amené une guérison définitive des troubles visuels, le curettage de la selle turcique n'a nullement empêché la Maladie de Cushing elle-même d'évoluer et de s'aggraver.

L'ennervation des surrénales, la surrénalectomie unilatérale systématique ne semblent pas devoir être retenues, en dehors de cas exceptionnels.

En pratique donc, le traitement logique sera la radiothérapie hypophysaire et les injections de benzoate de folliculine à hautes doses. La chirurgie n'entrera en jeu que lorsque le diagnostic de tumeur surrénale pourra être porté ou lorsque des complications oculaires rendront nécessaire l'exploration de la base du crâne.

Nous ne pouvons terminer sans insister sur la nécessité d'une surveillance particulière de l'hygiène et des habitudes de vie des sujets atteints de Maladie de Cushing. En effet, cette affection qui, livrée à elle-même, évolue par poussées jusqu'à une mort par asystolie, ou hémorragie cérébrale au bout de 7 à 8 ans, voit souvent son cycle singulièrement

raccourci par une infection intercurrente : grippe, érysipèle, phlegmon, furoncles, etc. Ces maladies prennent ici une gravité exceptionnelle. Il y a donc lieu de les prévenir, si possible et lorsqu'elles se déclarent de les traiter avec un soin particulier. Il est inutile de dire que ces remarques ne sont pas valables pour les cas frustes, compatibles avec une très longue existence, où le syndrome de Cushing est réduit à ses éléments essentiels quelquefois ébauchés. Dans ces cas, un traitement discontinu par le benzoate de folliculine à doses modérées et les extraits anté-hypophysaires suffit à amener une guérison parfaite et à la maintenir.

CONCLUSIONS

De cette étude de la maladie de Cushing, nous nous croyons autorisé à tirer les conclusions suivantes :

1^o Il existe un syndrome de Cushing qui correspond à une entité clinique certaine. Ses éléments essentiels sont une obésité à disposition facio-tronculaire, des vergetures, une hypertrichose plus ou moins marquée, des troubles génitaux, nets surtout chez la femme et caractérisés par l'aménorrhée. Très fréquemment, s'ajoutent à ces signes une hypertension artérielle d'importance variable et des troubles du métabolisme des hydrates de carbone. L'ostéoporose est un symptôme de grosse valeur mais très inconstant.

2^o Il est impossible de ramener ce syndrome clinique à une étiologie unique. L'adénome basophile, le basophilisme hypophysaire lui-même ne sont pas toujours rencontrés. Comme d'autre part, ces lésions ne sont pas spécifiques de l'affection et se rencontrent dans d'autres maladies et même chez des sujets sains, la liaison *basophilisme-syndrome de Cushing* ne peut être retenue comme ayant une valeur absolue. Si l'on raisonnait du point de vue anatomique, il faudrait donc dénier au syndrome de Cushing le nom de maladie, et on en serait réduit à un morcellement regrettable.

3^o La Maladie de Cushing ne doit pas être considérée en conséquence du point de vue anatomique, mais du point de vue fonctionnel. Hypophyse, surrénales, parathyroïdes,

thyroïde, glandes génitales, thymus, pancréas constituent un système endocrinien cohérent dont le fonctionnement harmonieux est nécessaire au maintien d'un certain équilibre. De même qu'une installation électrique est brisée par la coupure du circuit en un point quelconque, de même une lésion de l'une de ces glandes pourra retentir sur l'ensemble et provoquer l'apparition du syndrome de Curshing.

Que la lésion initiale soit un adénome basophile ou chromophile, qu'elle soit une tumeur surrénale ou un cancer du thymus, qu'il s'agisse même de lésions très discrètes diffuses dans tout le système endocrinien, l'expression clinique est la même et la pathogénie du syndrome est identique.

En considérant la Maladie de Cushing comme une « maladie de fonctions » on conserve donc son unité et il est légitime de lui garder le nom de maladie.

4° Le diagnostic de la maladie de Cushing est surtout basé sur la clinique. Il ne faut pas oublier qu'il existe des formes frustes ou formes de début, où les éléments cardinaux du syndrome existent seuls, quelquefois même à l'état d'ébauches. Les examens de laboratoire (hyperglycémie provoquée, réactions d'Aron et des Mélanophores, Métabolisme basal, etc.) n'ont pas une valeur absolue.

5° Le diagnostic étiologique aura son importance, il devra surtout tendre à rechercher la tumeur surrénale dont la découverte entraînera l'acte chirurgical. En dehors de cas rares où existera une déformation de la selle turcique, le diagnostic de l'adénome basophile ne sera pas fait.

6° Au point de vue thérapeutique, la cure chirurgicale de l'adénome ne tire ses indications que de la présence de

troubles oculaires ou de signes d'hypertension intracrânienne. Le traitement classique est la radiothérapie hypophysaire. Des résultats ont été obtenus également par les injections parentérales d'extrait parathyroïdien ou de benzoate de folliculine.

Une tumeur surrénale sera passible de l'exérèse chirurgicale.

Vu,

NANCY, le 6 Juillet 1938

Vu et approuvé,

NANCY, le 9 Juillet 1938

Le Président de thèse,

M. PERRIN

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer,

NANCY, le 11 Juillet 1938

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ

Président du Conseil de l'Université

BIBLIOGRAPHIE

- J. ABADIE, PAULY et H. BARGUIES. — Un cas d'acromégalie par adeno-pithéliome du lobe antérieur de l'hypophyse. (*Journal de médecine de Bordeaux et du S.O.* 1936).
- ABRAMOVISTCH. — La dualité et la maladie de Cushing. (*Le Courrier médical* n° 11, 17 mars 1935).
- ALLIES (Pierre). — Etude critique du syndrome de basophilisme hypophysaire de Cushing. (*Thèse de Marseille* 1936).
- ANDERSEN. — Syndrome de basophilisme pituitaire de Cushing. (*Soc. Belge de Neurol.* Séance du 22 déc. 1934, in *Bruxelles Médical* n° 12, 20 janvier 1935).
- MAX ARON, C. VAN CAULAERT et J. STAHL. — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres endocriniens auxquels ils participent. (*Presse Médicale*, 31-12 1932).
- MAX ARON. — Parallélisme des taux respectifs d'excrétion de la thyroestimuline et de la gonadostimuline préhypophysaires dans le milieu intérieur chez l'homme dans des conditions normales et pathologiques. *Comptes rendus des séances de la Sté de Biologie*, 13 mai 1933.
- MAX ARON. — Le test préhypophysaire. (*Le Documentaire Médical* avril 1936).
- ASSMANN - KRAUSPE. — *Klinische Wochenschrift.* 1935 nov. 46.
- AUBERTIN. — L'insulino-résistance. (*Bruxelles Médical*, n° 13, 26 janvier 1936).
- René AUZEPY. — Maladie de Cushing. (*Gaz. des Hôpitaux*, 7 nov. 1936).

- E. AZÉRAD. — Physio-pathologie du lobe antérieur de l'hypophyse. (*La Médecine*, juin 1932).
- BAILEY et NORMAN DOTT. — Hypophysial adenomata. (*British Journal Of Surg.*, vol. XIII, n° 50, 1925).
- BASTÉNIÉ. — Syndrome de Cushing et basophilie hypophysaire (*Sté clinique des Hôpitaux de Bruxelles*, séance du 12 mai 1934, in *Bruxelles Médical*, 10 juin 1934, n° 6, fév. 1931).
- P. BASTÉNIÉ. — Le syndrome de Cushing et Basophilie hypophysaire. (*Le Scalpel*, n° 38, 22 sept. 1934).
- J. BAUER. — Qu'est-ce que la maladie de Cushing. *Schweiz-Med. Woch.* ; n° 39, 26, septembre 1936, pp. 938-939.
- BAUER et WASSING. — A propos de l'adiposité hypophysaire (*Wien, Klin, Wochenschr.* 1913-12-36).
- BAUER. — Hyperfonctionnement du système surrénal sans preuve anatomique. (*Wien — Klin — Wochenschr.* 1930, 43, 582).
- A. BELLOTTE. — Le syndrome de Cushing et ses rapports avec le basophilisme hypophysaire. (*Thèse Paris* 1937).
- BERBLINGER. — A propos de l'augmentation des cellules basophiles dans l'hypophyse humaine. (*Zentralbl. f. Pathol.*, 1930).
- W. BERBLINGER. — Zur Kenntnis der Cushinschen Krankheit. *Medizinische Klinik* 3 octobre et 17 juillet 1936).
- W. BERBLINGER. — Die Adénome der hypophyse : (*Der Nervenarzt* 15 juillet et 15 août 1936).
- W. BERBLINGER. — Basophiles dans l'adeno-hypophyse et dans la neuro-hypophyse au cours de l'hypertension essentielle et de l'éclampsie. (*Endokrinologie*, septembre 1935).
- BERGSTRAND (H.). — Lutéinisation des ovaires dans un cas d'adénome basophile de l'hypophyse avec complexe symptomatique de Cushing. (*Virch — Arch. f. pathol. Anat.*, 1934, 293, 413).

- M. BERTOLOTTI. — Morfologia della spenoide e della turcica nell'acidismo e nel basophilismo pituitario. (*Riv. oto neuro. oftal.* 10 : 497. 504 sept. oct. 1933).
- BICKEL. — L'insuffisance hypophysaire antérieure. (*Hypopituitarisme antérieur*). *Presse Médicale*, 25 juillet 1936, n° 60).
- J.H. BIGGART et M. DOTT. — Les tumeurs hypophysaires. Leur classification et leur traitement. (*The Brit. Med. Journ.* n° 3962, 12 déc. 1936, pp. 1206-1208).
- F. BISHOP et H.G. GLOSE. — Case of basophil adenoma of anterior lobe of the pituitary « Cushing Syndrome » (*Guy's Hosp. Rep.* 82 : 143-153, avril 1932).
- L. BORCHARDT. — Cerebro-pituitary obesity. (*Endokrinologie* 10, 250-270, 1932).
- P. BROUSTET et R. SAVIC. — Comment arriver au diagnostic de l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse (*Gaz. Med. de France*, 15 oct. 1936).
- BUYLHA et DIAZ FAÉS. — Considérations sur un cas de basophilisme hypophysaire. (*Maladie de Cushing*) (*Les progressos de la Clinica*) janv. 1936, p. 61).
- CANDIA (de). — Nouvelle contribution à l'étude de la maladie de Cushing — relation d'un cas de M. Cushing chez l'homme (*Il. Policlinico*, 7 juin 1937).
- CANDIA (de). — Contribution clinique à l'étude de la maladie de Cushing. (*Riforma Medica* T.50. n° 31, 4 août 1934 in *Presse Médicale* n° 11, 6 fév. 1935).
- L. CANNAVO. — Contribution à l'étude des syndromes hypothalamo-hypophysaires : hypercétonémie permanente dans le syndrome de Cushing. (*La Clinica Medica italiana*, janv. 1937).
- L. CANNAVO. — Insolino résistance et irradiation de l'hypophyse *Il Policlinico*. (sez. Pratica) 15 juin 1936.
- CASTEX et SCHTEINGART. — L'obésité neuro hypophysaire *Revue sud américaine de Médecine et de chirurgie*, mai 1933.

- E.B. CASTILLO, N. CONTRERAS ORTIZ, J. REFORZO MEMBRIVES. — El síndrome agudo hipofisario de Basofilia, la basofilia. (*Semana medica*, 18 janv. 1934).
- CLOSE (H.G.). — L'Incidence des adénomes hypophysaires dans quelques types de néoformations. (*Lancet*, 1934, 732).
- CLOSE (H.G.). — Adénome basophile de l'hypophyse et lésions rénales. (*Brit. med. J.* 1935, 356).
- REMY COLLIN et J. WATRIN. — Action sur l'ovaire de cobaye des injections de post hypophyse. (*Comptes rendus des séances de la Sté de Biologie*, 13 janv. 1933).
- COLLIN et DROUET. — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophorodilatateur. Son application comme test de fonctionnement de l'hypophyse. (*Revue Française d'Endocrinologie*, juin 1933).
- COLLIP. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Etat actuel de la question. *Journal Médical français*, 10 oct. 1936.
- W. CRAMER et E.S. HORNING. — L'effet de l'oestrine sur l'hypophyse. *The Lancet*, 9 mai 1936.
- CROUZON, MARQUEZY et BRAULT. — Syndrome de Cushing. *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 18 mai 1936.
- CUSHING. — Basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations — pituitary basophilism — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 50 137-195, mars 1932).
- CUSHING. — Nouvelles notes sur le basophilisme pituitaire. (*the J. of the Amer. Med. Assoc.* n° 4, p. 281, 23 juillet 1932).
- DE JONGH. — La maladie de Cushing. (*Nederlandsch Tijdschrift voor geneskunde* — 20 avril 1935, p. 1805-1811).
- G. DE MORSIER, E. RUTISHAUER. — Un cas anatomo-clinique de la maladie de Cushing (adénome-basophile de l'hypophyse). (*Sté d'Oto, rhino, ophtalmologie de Genève*. Séance du 3 mars 1936, in *revue neuro-ophtalmologie* T XIV n° 9, nov. 1936).

- E.C. DODDS et R.L. NOBLÉ. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. (*The brit. Med. Journ.* n° 3955, 24 oct. 1936).
- DROUET, VERAÏN, GRANDPIERRE et PIERQUIN. — Un cas de diabète insipide avec glycosurie. Traitement par ondes courtes sur la région hypophyso-tubérienne. (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 24 janvier 1936).
- W. ESSEN. — *Soc. Med. de Kiel*, séance du 14 mai 1936 ; *Munch. Med Woch* ; n° 41, 9 août 1936, p. 1.700. Sur la maladie de Cushing.
- W.E. FOGGIE, G.L. MONTGOMÉRY. — Adreno génital syndrome ; illustrative case with special reference to its relation to Cushing new pituitary syndrome. (*Edinburg M.J.* 41, 29, 42, janvier 1934).
- FORCONI. — *Arch. Ital. Anatomie istolog.*, 6 (1935).
- S. S. FRANCK. — Cerebral obesity : case in a girl of 3 years old. (*Meandschr. voor Kindergeneesk.*, novembre 1932).
- FREYBERG, BARKER, NEWBURG et COLLIER. — Basophilisme pituitaire, syndrome de Cushing, relation d'un cas vérifié et discussion sur le diagnostic différentiel et le traitement (*Arch. of internat. Medecine* août 1936, p. 187).
- FREYBERG et NEWBURG. — L'obésité et l'échange d'énergie dans un cas vérifié de syndrome de Cushing. (*Arch. Internat. Médecine*, août 1936, p. 229).
- FREYBERG et GRANT. — Metabolisme du calcium et du phosphore dans un cas vérifié de syndrome de Cushing. (*Arch. of Internat. Médecine*, août 1936, p. 213).
- C.J. FULLER et DOROTHY. S. RUSSELL. — Chromophobe adenoma of the Pituitary associated with Cushing's syndrome. (*The Lancet*, 25 juillet 1936).
- GAMMA (C.). — Maladie de Cushing. (*Minerva Medica*, 1934, 42, 553).
- GAMMA et FORCONI. — Sur la pathogénie de la maladie de Cushing (*Minerva Médica* n° 44, 3 nov. 1934).

- GANCUNA. — Mal de Cushing. (*Minerva Medica*, n° 44, 3 nov 1934).
- M. GARNIER, J. CHABRUN, R. FASQUELLES, SAINT YVÉ, MANARD. — Sur un cas de maladie de Cushing. (*Bull. et Mémoires de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, séance du 14 juin 1935, n° 27, 1935).
- G. GIRAUD, J. MARGAROT, P. RIMBAUD. — Maladie de Cushing avec paraplégie spasmodique. (*Presse Médicale*, n° 42, 25 mai 1935).
- GRANDCOLAS (H) - Contribution à l'étude de la maladie de Cushing (*Thèse de Nancy - Mars 1937* n° 18).
- GOLGZIEHER et KOSTER. — Hyperfonctionnement du cortex, ses rapports avec le basophilisme hypophysaire et surrénal. *Amer. E. Of Surg.*, 1935, 27, 93.
- HANNICK (E.G.). — Syndrome surrenalo-cortical et basophilisme pituitaire. (*Med. Clin. of North America*, 1934, 18, 411).
- HANSSEN. — Syndrome de Cushing. *Acta Medica Scandinavica* : 19 septembre 1936.
- HARE, ROSS et CROOKE. — Carcinôme de la corticale surrénale avec syndrome de Cushing — basophilisme pituitaire. (*The Lancet*, 20 juillet 1935, p. 118).
- K. HEGEDUS. — Case of Cushing syndrome. (*Orvosi Hetil.* 78 : 311-313, 7 avril 1934).
- HILDEBRAND. — Adénome basophile de l'hypophyse de Cushing. (avec vérification fonctionnelle). *Klinische Wochenschrift*, 6 juillet 1935, p. 951).
- K.H. HILDEBRAND. — L'adénome hypophysaire basophile de Cushing avec examen fonctionnel. (*Klinische Wochens.* T. 14 n° 27, 6 juillet 1935, in *Presse Médicale*, 11 déc. 1935).
- HOFFMANN. — Un cas de maladie de Cushing avec hémorragies génitales. (*Klinische Wochenschrift*, 2 nov. 1935, p. 1582).
- HOMMES. — Le syndrome de Cushing. (*Nederlansch tydscrift voor-geneskunde*, 11 juillet 1936, p. 3264).

- J. HUBER et LIEVRE. — Un cas probable de basophilisme hypophysaire. (*Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris*, n° 18, 3 juin 1935).
- W.R. INGRAM et R.W. BARRIS. — Diurese accompagnant la stimulation directe de l'hypophyse. (*Endocrinology Los Angeles*. T. 19, n° 4, juillet 1935, pp. 435-440, in *Presse Médicale*, 15 janvier 1936).
- C.G. INGVARSSON. — Case of pituitary basophilisme. (Cushing syndrome). (*Svenska læk. tidning*, 13 juillet 1934).
- IRWING. — Basophilisme pituitaire. (*Arch. of neur. psych.*, mai 1934, p. 1007).
- IRWING et H. PARDEE. — Basophil syndrome of the pituitary (*Archives of neurology and psychiatry*, vol. XXXI n° 5, mai 1934).
- L. JAEGER. — La maladie de Cushing (adénome hypophysaire basophile). *La Pratique Médicale française*, juillet 1935 A et B n° 9.
- F. JAMIN. — Die hypophysaire plethora (Cushingsche Krankheit pituitary basophilism) Munchen *Med. Wochen.* 81, 13 juillet 1934. (in *Presse Médicale*, n° 23, 20 mars 1935).
- JEDLICKA. — Maladie de Cushing et adénome basophile. (*Casopis Lekarů Ceskyck*, 22 juin 1937, in *Presse Médicale*, 29 septembre 1937).
- JONAS. — Syndrome de Cushing. (*Casop. Lek.*, 1935).
- M.S. JONES et T.N. MAC GRÉGOR. — Action inhibitrice de l'hormone folliculaire sur le lobe antérieur de l'hypophyse chez la femme. (*The Lancet.*, n° 5904, 24 oct. 1936, pp. 974-975).
- A. JORES. — Signification de l'hypophyse dans l'hypertension essentielle. *Klin. Woch.*; n° 24, 13 juin 1936, pp. 841-846.
- JORES. — Sur l'étude des hormones dans la maladie de Cushing (*Clinische Wochenschrift*, 21 sept. 1935, p. 1348).
- JOSEFSON et BERGSTRAND. — Adénome basophile de l'hypophyse et syndrome de Cushing. (*Nord. Med. tidskr.*, 1934, 8, 1277).

- L. KEPINOV. — L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. (*Presse Médicale*, n° 81, 80 et 1936, P.p. 1564-1565).
- E.J. KEPLER. — Supra reno cortical syndrome and pituitary basophilism, précaution of 3 new cases. (*Proo. Staff Meet. Mayo clin.* 21 mars 1934).
- Th. KONSCHEGG. — Wirchows. *Archiv.*, 48, H.4 (1935).
- KRAUS. — Maladie de Cushing ou diabète des femmes à barbe. *Clinische Wochenschrift*, 31 mars 1934).
- KRAUS. — Morbus Cushing Konstitutionnelle feltaucht und interrénale virilis mus nebet Bennerkungen uber den diabète des femmes à barbe. (*Klin — Wochenschrift*, 31 mars 1934).
- KRAUS. — Pathogénie de la dystrophie adiposo-génitale. (*Mediz. Klin.*, 1924, 20, 1290).
- KRAUS. — De la signification des cellules basophiles de l'hypophyse humaine. (*Mediz. Klin*, 1928, 24, 623).
- KRAUS et TRAUBE. — De la signification des cellules basophiles de l'hypophyse humaine. (*Virch. Arch. f. pathol. Anat.*, 1928 368, 313).
- KYLIN. — Ueber zwei Fälle, die geeignet sind, die Bedeutung der hypophyse für die Blutdruck — régulation zu erhellen (*Deutsches Arch. für Klinische Medizin*, 14 nov. 1935).
- M. LABBÉ-BOULIN et GOLDBERG. — Syndrome hypophyso-thyro-génital. (*Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris*; séance du 3 juillet 1936, n° 24, pp. 1185-1189).
- J. LANDIVAI. — Un cas de maladie de Cushing guérie par le traitement parathyroïdien. (*Wiener-Klin-Woch.*; n° 24, 12 juin 1936, pp. 749-753).
- LANGDON, BROWN et LEWARD. — Un cas de syndrome de Cushing. (*The british Med. Journal* 10 août 1935, p. 253).
- L. LANGERON. — Le basophilisme hypophysaire de Cushing — Hypophyse et Hirsutisme. (*Journ. de Med. de Lille*, n° 16, septembre 1936).

- L. LANGERON. — Observation clinique rentrant probablement dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing. (*Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, séance du 21 juin 1935, in *Bull. et Mém.* n° 22, 1^{er} juillet 1935).
- L. LANGERON. — Tumeurs et Méningites hypophysaires. (*Journal de Med. de Lille*, août 1936).
- L. LANGERON. — Syndromes adiposo-génitaux : obésité et hypophyse. (*J. de Med. de Lille*, mai 1936 A.)
- L. LANGERON. — Hypophyse, Métabolisme des sucres et diabète. (*Journal de Médecine de Lille*, avril 1936).
- L. LANGERON. — Sur quelques observations de syndromes adiposo-génitaux. (*Journ. de Med. et de Chir. pratiques* 10 novembre 35).
- L. LANGERON. — Leçons cliniques sur les affections hypophysaires. I Vol. Masson éditeur, 1937.
- E. LAQUEUR Th. DEELEN. — L'action thérapeutique du menformon dans la maladie de Cushing. (*Nederlandsch Tijdschrift Voor Geneeskunde* 22-2. 1936 T. 80, n° 8, in *Presse Médicale*, n° 51, 24 juin 1936).
- LAUNOIS et CLERET. — Le syndrome hypophysaire adiposo-génital. (*Gaz. des Hôp.* 1910, 5).
- LAWRENCE. — Basophilisme pituitaire, relation d'un cas. (*Archives of internat. Medicine*, mai 1935, p. 745).
- LE COCQ. — Traitement radiothérapique des tumeurs hypophysaires. (*Journal Médical Français*, octobre 1936).
- LHERMITTE, de MASSARY et TRELLES. — L'obésité hypophysaire et l'obésité hypothalamique. (*Rev. neurol.*, tome I, n° 3, mars 1934, séance du 1^{er} mars).
- LENDWAI. — Sur la pathologie de la maladie de Cushing. Orvosi Hétel. 28 déc. 1935 p. 1362, in *Presse Médicale* n° 15, 19 février 1936).
- F.G. LESCHER, A.H.T. ROBB. SMITH. — History of case of carcinoma of adrenal cortex with Cushing syndrome. (*Proc. Roy. Soc. Med.* février 1934).

- LEYTON. — Multiglandular disease in relation to pituitary basophilism. (*Lancet*, 9 juin 1934).
- LICHTWITZ. — L'adénome basophile de l'hypophyse ou Maladie de Cushing. (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiqués* 10 nov. 1935).
- O. MAAS. — Adénome pituitaire avec obésité (*endokrinologie*, septembre 1930).
- MAC CALLUM, FUTCHER, LYMAN, DUFF et READ ELLSWORTH. — Relation of the Cushing syndrome to the pars intermedia of the hypophysis. (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, 56, juin 1935).
- H.E. MAC MAHON, H.G. CLOSE, G. HASS. — Cardiovascular, renal changes associaley with basophil adenoma of anterior lobe of pituitary. (*Cushing's Syndrome*) — (*Am. J. Path.* 10 mars 1934).
- Th. de MARTEL. — Les adénomes de l'hypophyse au point de vue chirurgical. (*Journal Médical Français*, oct. 1936).
- G. MARAÑÓN et F. DOMENECH. — Variation de la tension sanguine au cours des affections de l'hypophyse. (*The Brit. Med. Journ.* 31 oct. 1936, pp. 831-834).
- G. MARAÑÓN et A. DAQUE. — Les Spasmes vasculaires dans leurs rapports avec l'endocrinologie. Les Spasmes vasculaires Journées internationales périodiques de cardiologie de Royat. *Imprimerie de l'Avenir, Clermont-Ferrand* 1937, 7. 137-173.
- Etienne MAY et L. FAULONG. — Le pouvoir dynamique spécifique des protéines dans quelques états endocriniens. (*Bull. et Mém. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 15 mai 1936).
- MEDVEI et WERMER. — Sur le diagnostic différentiel de l'adénome basophile de l'hypophyse. (*Médiz. Klin.*, 1934, 30, 992).
- MERKLEN, ARON, ISRAEL et JACOB. — Tests histologiques de l'hypofonctionnement préhypophysaire dans certains cas de maigreur. (*Bull. et Mém. de la Soc. Med. Hôp. de Paris*, séance du 23 oct. 1936, n° 28, pp. 1360-1363).

MERKLEN, ARON, ISRAEL et JACOB. — Du rôle de la préhypophyse dans certains cas d'obésité et maigreur. (*Le Progrès Médical* 28 nov. 1936).

H. METZGER, Melle G. HOERNER et C. MAURER. — Un cas de syndrome de Cushing avec symptomatologie fruste et vérification anatomique. (*Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. de Paris*, séance du 15 oct. 1936, n° 27, pp. 1316-1318).

R.C. MOEHLIG. — Basophil adenoma of pituitary (pituitary basophilism Cushing syndrome) (*J.A.M.* 29 oct. 1932).

MOEHLIG et BATES. — Influence de l'hypophyse sur la formation des erythrocytes. (*Arch. intern. med.*, 1933, 51, 207).

MULLER. — Adénome du lobe antérieur de l'hypophyse particulièrement dans l'obésité. (*Endokrinologie*, vol. 18, n° 2-3 novembre 1936, pp. 114-127).

M. PAGET. — Les méthodes de recherche des troubles de la glyco-régulation. (*Journ. de Med. de Lille*, janv. 1934).

PARDEE. — Hyperplasie basophile dans l'hypertension. (*Am. J.M. Sc.* juillet 1935).

PARKES-WEBER. — Vergetures, purpura, hypertension, aménorrhée et obésité du type que l'on trouve parfois associé à des tumeurs cortico-surrénales et survenant en l'absence de telles tumeurs. (*Brit. J. Dermatol* 1926, 38, 1.)

PEREMY. — Observation clinique de 80 cas de tumeurs de l'hypophyse. — *Klin. Woch.*, 19 janvier 1935.

PERO. — Maladie de Cushing et Maladie de Recklinghausen (*Rivista di Patologia nervosa e mentale*, janv. Fév. 1936, in *Presse Médicale* 24 juin 1936).

André PHILIBERT. — Maladie de Cushing (à propos d'un cas personnel) (*Le Progrès Médical* 11 déc. 1935).

André PHILIBERT. — L'adénome basophile hypophysaire ou maladie de Cushing. (*Clinique et Laboratoire*, nov. 1936).

PLANTEYDT J.M. — Considérations sur la pathogénie du syndrome de Cushing (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 3 juillet 1937).

- POZZIO. — Diabète et hypophyse. (*Paris Med.* n° 24, 13 juin 1936, pp. 558-561).
- PUECH et STTUHL. — Sur les indications de la radiothérapie dans les tumeurs de l'hypophyse. (*La Médecine* 8 juin 1937).
- RAAB. — Symptomatologie de la maladie de Cushing. (*Wiener klinische Woch.* T. 47 n° 34, 24 août 1934, in *Presse Médicale*, 20 mars 1935).
- RAAB. — Analogies entre certains syndromes de sénilité et la maladie de Cushing. (*Wiener klinische Woch.* 24 janvier 1936, p. 112).
- RAAB. — Contribution clinique et radiologique à l'étude de l'obésité hypophysaire et cérébrale et de l'atrophie génitale. (*Wien, Arch. in Med.* 1924, 7).
- RABINZON et WITONSKI. — Syndrome de Cushing, contribution à sa pathogénie. (*Waszawskie Czasopismo Lekarskie*, 3 octobre 1935).
- RATNER. — Maladie de Cushing et interrenalisme. (*Zeitschrift für Klinische Medizin*, 14 mars 1936).
- L. RIMBAUD, ANSELME, MARTIN et BARNAY. — Polyurie hypophysaire avec anomalie de la selle turcique (C.R. Soc. Med. et Biol. de Montpellier, séance du 19 juin 1936, *Montpellier Med.* T.X. n° 3, oct. 1936, p. 217).
- RIVOIRE et MAZET. — Maladie de Cushing juvenile. (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 17 juin 1938, in *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 27 juin 1938).
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. I vol. Masson éditeur.
- ROCH. — Adénome basophile de l'hypophyse. (*Presse Médicale*, 16 juin 1934, p. 987).
- Henri ROGER, ALLIEZ et JOUVE. — Syndrome d'adiposité du tronc et de la tête (à type d'adénome de Cushing) avec métastases néoplasiques pulmonaires et rachidiennes. (*Sté de Neurologie de Paris*, séance du 6 juin 1935, in *revue de Neurologie* 1935 n° 6).

- ROUSSY et CHARLING. — *Presse Médicale*, 1933-1799.
- RUSSELL, EVANS et CROOKE. — Deux cas d'adénome basophile de l'hypophyse. (*Lancet* 1934, 2, 240).
- RUTISHAUER. — *Déut. Arch. für Klin. Med.* 25 janv. 1933, p. 636.
- RUTISHAUER. — Obésité (Basophilisme hypophysaire). *Deutsches Arch. für Klin. Medizin*, 25 nov. 1933.
- F. SCHIASSI. — Considérations sur le syndrome clinique de l'adénome basophile de l'hypophyse. (III^e congrès de la Sté italienne d'Oto Neuro. Ophtalmo. 12 13 oct. 1932).
- SCHMIT. — Syndrome Cushing. (*klinische Wochenschrift* 3 oct. 1936, p. 1437).
- J. SIGWALD. — Le basophilisme hypophysaire (mal de Cushing). (*Soc. Med. Pratique* 15 déc. 1934, n° 20).
- SOKOLOW et GROMOW. — de l'hirsutisme chez les enfants. (*Revue endocrinologique russe, jubilé Scharwinsky*, 1934).
- SPANIERMANN. — Syndrome de Cushing et hypertension. (*Wiener klinische Wochen*, 14 fév. 1936, p. 210).
- STEINHARDT. — Deux cas de maladie de Cushing. (*Polska Gaz. Lekars.* 24 février 1935).
- E. STOLKIND. — Cushing basophil. syndrome. (*Proc. Roy. Soc. Med.* 2 juin 1934).
- STRAUSS et BRAUER. — La question de l'interrenalisme en considérant plus particulièrement les troubles pluriglandulaires. (*Endokrinologie, Leipzig* t. XIV, n° 1, avril 1934).
- SUSMANN. — Adénomes de la pituitaire — le basophilisme pituitaire de Cushing. (*Brit. J. of Surg.* janvier 1935).
- SWAN et STEPHENSON. — *The Lancet*, 16 février 1935.
- TEEL (H.M.). — Adénome basophile de l'hypophyse et syndrome pluriglandulaire. (*Arch. of. Neurol.*, 1931, 26, 593).

- TESSEREAUX. — La Clinique et la pathologie de la maladie de Cushing. (*Endokrinologie*, t, 18, n° 6, mai 1937, pp. 379-384).
- TESSEREAUX. — Sur la maladie de Cushing. (*Union med. de Heidelberg*, séance du 14 avril 1936, *Munch. Med. Woch.*, n° 39, 25 sept. 1936, p. 1620).
- K.W. THOMPSON, H. CUSHING. — Expérimental pituitary basophilism. (*Proc. Roy. Soc. Med.* février 1934).
- ULRICH H.L. — Adénome basophile de l'hypophyse. (*Minnesota med.* 1935, 18, 73).
- URBAN. — Un cas de « basophilisme » (maladie de Cushing). (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 30 juillet 1937).
- VAN BOGAERT. — Hypertension artérielle et hypophyse. (*Le Scalpel* 3 octobre 1936).
- VAN BUCHEM (F.S.P.). — L'adénome basophile d'après Cushing (*Zeitschr. f. Klin. med.*, 1934-1935, 127, 292).
- VIGUIER. — Les Arachnoïdites optochiasmatiques (thèse de Montpellier 1935).
- VRATISLAV JONAS. — L'année médicale pratique 1936, p. 362.
- C. WALL. — Adreno génital syndrome (Cushing type) (*Proc. Roy. Soc. Med.* fév. 1934).
- F.P. WEBER. — Basophilic hyperpituitarism (Cushing's endocrine pituitary syndrome) and basophilic hypopituitarism. (*Brit. M.S.I.* 21 mai 1932).
- R. WEISSMANN-NETTER et Michel CHAROUSSET. — Maladie de Cushing avec compression progressive des nerfs optiques. (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, séance du 28 fév. 1936).
- WERNER BRUNNER (Zurich). — Pathogénie de la pancréatite et résistance à l'infection dans la maladie de Cushing. (*Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, juillet 1937).
- WILLIAMS HUNTINGTON. — Basophilisme hypophysaire. (*Med. Journ. Rec.*, 1933, 137, 20).

WOHL, MOORE et YOUNG. — Adénome basophile traité avec succès par les rayons. (*Radiology* 1935, 24, 53.).

WRIGHT. — Basophilisme hypophysaire. (*Med. Rec.* 1935, 191).

WRIGHT. — Quatre cas de syndrome de Cushing. (*M. Record*, 20 février 1935).

ZONDECK. — Action inhibitrice de l'hormone folliculaire sur le lobe antérieur de l'hypophyse (*Lancet* vol. 1, 1936, p. 10 in *Index d'Endocrinologie et d'Immunologie*, n° 7 1936, p. 319).

ZONDECK. — Diminution des fonctions du lobe antérieur d'hypophyse par les injections d'hormone folliculaire. (*Lancet* n° 5902, in *Presse Médicale*, 6 mai 1937).

ZONDECK. — Recherches sur les relations réciproques entre l'hormone gonadotrope de l'anté-hypophyse, l'œuf et la folliculine. (*Journal Médical Français*, octobre 1936).

TABLE DES MATIÈRES

	pages
<i>Introduction</i>	7
Semeiologie clinique de la Maladie de Cushing :	
<i>Etude analytique des symptômes</i>	12
<i>Les aspects cliniques de la Maladie de Cushing</i>	30
Anatomie pathologique et Maladie de Cushing	47
Interprétation physiopathologique	54
Diagnostic	67
Traitement	74
Conclusions	78
<i>Bibliographie</i>	81
